

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ

Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»

**Трансплантология:
итоги и перспективы
Том III
2011 год**

Под редакцией
академика С.В. Готье

Москва
2012

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
Т65

Т65 **Трансплантология: итоги и перспективы. Том III. 2011 год /**
Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,
2012. – 416 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-531-5

Сборник представляет собой третье ежегодное издание, содержащее собрание документов и аналитических материалов в области трансплантологии и искусственных органов за 2011 год.

Приведены новые законодательные основы, касающиеся донорства и трансплантации органов в Российской Федерации, а также сведения о трансплантации органов, по данным IV сообщения национального регистра Российского трансплантологического общества. Обзор научных достижений представлен в виде материалов отчетов о научно-исследовательских работах, авторефератов диссертаций, защищенных в 2011 г. по специальности 14.01.24 «трансплантология и искусственные органы», а также аннотаций книг и монографий, вышедших в свет в 2011 г. Отдельные разделы содержат библиографию работ отечественных ученых, опубликованных в 2011 г. за рубежом, календарь основных всероссийских и зарубежных научно-практических мероприятий. Впервые в сборнике представлена информация о российских и международных наградах и премиях, присужденных в 2011 г. отечественным авторам по результатам научных работ по проблеме трансплантологии и искусственных органов.

ББК 52.5

Авторы и составители:

С.В. Готье, О.П. Шевченко, О.М. Цирульникова, Е.В. Яновская,
О.В. Орлова, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков

ISBN 978-5-94789-531-5

© С.В. Готье, 2012
© Макет ООО «Издательство «Триада», 2012

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	6
I. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	9
II. ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2011 ГОДУ (IV СООБЩЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕГИСТРА РОССИЙСКОГО ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА)	13
III. РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
Основные результаты научных исследований по комплексной проблеме «Трансплантология и искусственные органы»	40
Наиболее значимые результаты НИР за 2011 г. по проблеме «Трансплантология и искусственные органы» (научный совет по трансплантологии и искусственным органам № 21)	45
Перспективные направления научных исследований в области трансплантологии, искусственных органов и регенеративных технологий	52
IV. КНИГИ И МОНОГРАФИИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2011 г. ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	57
V. ДИССЕРТАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫЕ В 2011 г.	65
Перечень советов по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Трансплантология и искусственные органы»	66

Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук	67
<i>Габриэлян Н.И.</i>	
Гнойно-септические осложнения в трансплантологии и кардиохирургии: эпидемиология и профилактика	68
<i>Кудрявцева Ю.А.</i>	
Влияние различных консервантов и антикоагулянтов на гемосовместимость кардиоваскулярных биопротезов (экспериментальное исследование)	115
Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук	155
<i>Арефьев М.Л.</i>	
Патология почек в материале нулевых и одночасовых биоптатов аллотрансплантатов (гистологическое и иммуногистохимическое исследование)	156
<i>Бугров А.В.</i>	
Клиническое значение лабораторных маркеров sCD30 и PAPP-A при трансплантации сердца.....	180
<i>Вищукаев В.В.</i>	
Механическая и медикаментозная поддержка кровообращения в хирургии аневризм левого желудочка.....	203
<i>Воронина О.В.</i>	
Кардиотоническая и вазоактивная терапия в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца.....	227
<i>Галян Т.Н.</i>	
Ангиоархитектоника и билиарная анатомия печени родственного донора, по данным мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии	251
<i>Логинов И.В.</i>	
Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления	268
<i>Никольская А.О.</i>	
Регуляция иммунного гомеостаза при трансплантации аутологичных клеток костного мозга кардиохирургическим больным	300

Пичугина И.С.
Нарушения нутритивного статуса у пациентов
перитонеального диализа до и после трансплантации почки:
клинико-лабораторная диагностика, профилактика
и лечение..... 320

Платонов В.С.
Особенности операции и раннего периода после
трансплантации почки в зависимости от типа донора..... 345

Ульянкина И.В.
Минимизация иммуносупрессии при трансплантации
почки 368

**VI. УКАЗАТЕЛЬ РАБОТ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ
АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ
ИЗДАНИЯХ В 2011 г. 393**

**VII. НАГРАДЫ И ПРЕМИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
НАУЧНЫХ РАБОТ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ В 2011 г. 399**

**VIII. ВСЕРОССИЙСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫМ
ОРГАНАМ, СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г. 409**

**IX. ЗАРУБЕЖНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫМ
ОРГАНАМ, СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г. 413**

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Представляем Вашему вниманию третий том ежегодного издания «Трансплантология: итоги и перспективы». Выпуск составлен по итогам 2011 года и включает материалы и документы, отражающие клинические результаты трансплантации органов в России, обзоры научных достижений, сведения о публикациях, нормативные документы.

Если постараться выделить среди многочисленных научно-практических мероприятий 2011 года наиболее значимое и запоминающееся, то это, безусловно, Вторые Шумаковские чтения, состоявшиеся 9 ноября и приуроченные к 80-летию со дня рождения академика В.И. Шумакова. Всероссийская конференция с международным участием «Вторые Шумаковские чтения» была посвящена основным направлениям трансплантологии и искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии, в развитие которых Валерий Иванович Шумаков вложил так много души, интеллекта, энергии. В научном форуме приняли участие представители Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, ведущие ученые – лидеры передовых направлений современной медицинской науки и практики, а также ученики и последователи В.И. Шумакова. Ярким событием явилось открытие памятника академику В.И. Шумакову у входа в Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов, который носит имя этого великого человека. Проведение научных Шумаковских чтений становится традицией, которая, мы уверены, будет развиваться.

Важнейшим и знаменательным событием 2011 года стало принятие Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г., в котором отдельная статья посвящена донорству органов и тканей человека и их трансплантации. Статья 47, полный текст которой приведен вначале книги, является правовой основой для разработки и принятия последующих нормативно-правовых актов, регулирующих развитие и реализацию донорства органов и их трансплантацию.

Клинические результаты трансплантации органов представлены в Сообщении IV национального регистра Российского трансплантологического общества. Анализ трансплантационной активности ставит задачу дальнейшего развития органного донорства и распространения трансплантационных технологий в регионах страны и в целом позволяет оценивать прошедший 2011 год как успешный для отечественной трансплантологии. В частности, начали работать 2 новых центра трансплантации органов, впервые количество выполняемых в России

трансплантаций сердца превысило 100; выполнены первые операции трансплантации комплекса «сердце–легкие»; увеличилась доля эффективных доноров со смертью мозга и мультиорганных изъятий.

Результаты научных исследований представлены по материалам кратких обзоров, направленным по итогам 2011 года в Российскую академию наук, Российскую академию медицинских наук, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Пожалуй, наиболее полное представление о результатах научных исследований можно получить из авторефератов диссертаций, защищенных по специальности «трансплантология и искусственные органы» в 2011 году. Именно поэтому тексты авторефератов приведены в полном объеме и занимают значительную часть настоящего сборника.

Указатель зарубежных публикаций отечественных авторов по проблеме трансплантологии и искусственных органов, информация о новых книгах, научных работах, отмеченных призами и премиями в 2011 году, перечень научно-практических мероприятий, проходивших в нашей стране и за рубежом, – все это составляет содержание настоящего сборника, главная цель которого – представить итоги и перспективы развития трансплантологии в нашей стране на очередном этапе.

Главный специалист трансплантолог Минздрава России,
директор Федерального научного центра
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова
Минздравсоцразвития России
академик РАМН



С.В. Готье

**I. ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ
В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В нашей стране деятельность медицинских учреждений, связанная с изъятием и трансплантацией органов и тканей человека, осуществляется в строгом соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» № 5487-1 от 22 июля 1993 года, с изменениями от 2 марта 1998 года, и Законом Российской Федерации от 22 декабря 1992 года № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (в ред. федеральных законов: от 20.06.2000 г. № 91-ФЗ, от 16.10.2006 г. № 160-ФЗ, от 09.02.2007 г. № 15-ФЗ).

В 2011 году был принят новый Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (№ 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.), в котором в отдельной статье сформулированы все ключевые правовые нормы донорства органов и трансплантации (Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)).

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года.

Одобен Советом Федерации 9 ноября 2011 года.

Настоящий Федеральный закон вступает в силу со дня его официального опубликования, за исключением положений, для которых статьей 101 установлены иные сроки вступления их в силу.

(См. комментарий к настоящему Федеральному закону.

О перечне нормативных правовых актов, направленных на реализацию настоящего Федерального закона, см. приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21 ноября 2011 г. № 1377)

Глава 1 настоящего Федерального закона вступает в силу с 1 января 2012 г.

Статья 47 настоящего Федерального закона вступает в силу с 1 января 2012 г.

Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)

1. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека от живого донора или трупа может быть применена только в случае, если другие методы лечения не могут обеспечить сохранение жизни пациента (реципиента) либо восстановление его здоровья.

2. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у живого донора допустимо только в случае, если по заключению врачебной комиссии медицинской организации с привлечением соответствующих врачей-специалистов, оформленному в виде протокола, его здоровью не будет причинен значительный вред.

3. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) не допускается у живого лица, не достигшего восемнадцатилетнего возраста (за исключением случаев пересадки костного мозга) или признанного в установленном законом порядке недееспособным.

4. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) допускается у живого донора при наличии его информированного добровольного согласия.

5. Трансплантация (пересадка) органов и тканей человека допускается при наличии информированного добровольного согласия совершеннолетнего дееспособного реципиента, а в отношении несовершеннолетнего реципиента, а также в отношении реципиента, признанного в установленном законом порядке недееспособным, если он по своему состоянию не способен дать информированное добровольное согласие, – при наличии информированного добровольного согласия одного из родителей или иного законного представителя, данного в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

6. Совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, выразить свое волеизъявление о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

7. В случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии – один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, дедушка, бабушка).

8. В случае смерти несовершеннолетнего или лица, признанного в установленном порядке недееспособным, изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей.

9. Информация о наличии волеизъявления гражданина, указанного в части 6 настоящей статьи, иных лиц в случаях, предусмотренных частями 7 и 8 настоящей статьи, выраженного в устной или письменной форме, заверенной в порядке, предусмотренном частью 6 настоящей статьи, вносится в медицинскую документацию гражданина.

10. Изъятие органов и тканей для трансплантации (пересадки) у трупа не допускается, если медицинская организация на момент изъятия в установленном законодательством Российской Федерации порядке поставлена в известность о том, что данное лицо при жизни либо иные лица в случаях, указанных в частях 7 и 8 настоящей статьи, заявили о своем несогласии на изъятие его органов и тканей после смерти для трансплантации (пересадки).

11. Органы и ткани для трансплантации (пересадки) могут быть изъяты у трупа после констатации смерти в соответствии со статьей 66 настоящего Федерального закона.

12. В случае необходимости проведения судебно-медицинской экспертизы разрешение на изъятие органов и тканей у трупа для трансплантации (пересадки) должно быть дано судебно-медицинским экспертом с уведомлением об этом прокурора.

13. Не допускается принуждение к изъятию органов и тканей человека для трансплантации (пересадки).

14. В Российской Федерации осуществляется учет донорских органов и тканей, а также лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки) органов и тканей.

15. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка) осуществляются в соответствии с Федеральным законом.

**II. ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2011 ГОДУ
(IV Сообщение национального
регистра Российского
трансплантологического общества)**

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2011 ГОДУ (IV Сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества)

Мониторинг донорской и трансплантационной активности в РФ в форме национального регистра проводится под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009, 2010 и 2011 гг. [1, 2, 3].

С 2008 г. данные регистра входят в международный регистр International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT).

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные.

На 31 декабря 2011 года в РФ функционировало 38 центров трансплантации органов (в 2010 г. – 35), из которых трансплантация почки осуществлялась в 32, трансплантация сердца – в 9, трансплантация печени – в 12, трансплантация поджелудочной железы – в 3, трансплантация легких – в 3, трансплантация комплекса «сердце–легкие» – в 1.

Из 38 центров трансплантации 15 – учреждения федерального подчинения, в том числе 3 учреждения РАМН и 3 государственных медицинских университета, 23 – учреждения регионального подчинения.

В выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет средств федерального бюджета по профилю «трансплантация» в 2011 г. участвовали 25 центров трансплантации органов (15 федеральных и 10 региональных).

Размещение центров трансплантации органов на территории РФ представлено в табл. 1.

2011 год охарактеризовался стабилизацией значений показателей донорской и трансплантационной активности после непрерывного роста в течение 5 лет на уровне 470 доноров – 3,3 на 1 млн населения – и 1307 трансплантаций органов – 9,2 на 1 млн населения (табл. 2 и 3).

Из 1307 трансплантаций органов 818 (62,3%) были выполнены за счет средств федерального бюджета в рамках ежегодного государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» (в 2010 г. – 772; 56,6%), остальные за счет средств федерального и регионального бюджетов (софинансирования).

Таблица 1

Размещение центров трансплантации органов на территории РФ

№ пп.	Федеральный округ, регион	Население (млн чел.)	Центры трансплантации органов, всего	Центры, выполняющие трансплантации почки	Центры, выполняющие трансплантации печени	Центры, выполняющие трансплантации сердца	Центры, выполняющие трансплантации поджелудочной железы	Центры, выполняющие трансплантации легких	Центры, выполняющие трансплантации комплекса «сердце–легкие»
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	ЦФО	38,4	13	11	5	4	3	2	1
1.1	Москва и Московская область	11,5 и 7,1	11	9	4	4	3	2	1
1.2	Белгородская область	1,5	1	1	1				
1.3	Воронежская область	2,3	1	1					
2	ЮФО	13,8	3	2	2	1		1	
2.1	Краснодарский край	5,2	2	1	2	1		1	
2.2	Волгоградская область	2,6	1	1					
3	СЗФО	13,6	6	4	1	1			
3.1	Санкт-Петербург и Ленинградская область	4,9 и 1,7	6	4	1	1			
4	ДФО	6,3	1	1					
4.1	Республика Саха (Якутия)	0,9	1	1					
5	СФО	19,2	5	5	1	1			
5.1	Новосибирская область	2,7	2	2	1	1			
5.2	Кемеровская область	2,8	1	1					
5.3	Иркутская область	2,4	1	1					
5.4	Омская область	2,0	1	1					
6	УФО	12,1	2	2	1	1			
6.1	Свердловская область	4,3	1	1	1	1			
6.2	Челябинская область	3,5	1	1					
7	ПФО	29,9	8	7	2	1			
7.1	Самарская область	3,2	1	1					
7.2	Саратовская область	2,5	1	1					
7.3	Нижегородская область	3,3	1	1	1				

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7.4	Республика Татарстан	3,8	2	1	1	1			
7.5	Республика Башкортостан	4,1	2	2					
7.6	Оренбургская область	2,0	1	1					
8	СКФО	9,4							
	РФ	142,9	38	32	12	9	3	3	1

Таблица 2

Донорство и трансплантация органов в России в 2011 году

Показатель	Количество (абс.)	Количество на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	729	
Трупные доноры	470	3,3
Живые родственные доноры	259	1,8
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов	1307	9,1
Почка,	975	6,8
в т. ч. трупная	796	
от живого донора	179	
Печень	204	1,4
в т. ч. трупная	123	
от живого донора	81	
Сердце	106	0,7
Поджелудочная железа	14	0,1
Легкие	6	
Сердечно-легочный комплекс	2	

Примечание. * Численность населения РФ, по данным Всероссийской переписи 2010 г., – 142,9 млн чел.

Таблица 3

Трансплантационная активность центров РФ в 2011 году

№ пп.	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Трансплантационная активность центров РФ в 2011 году										
		Всего	Почка, всего	Почка трупная	Почка родственная	Печень, всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗСР РФ, Москва, ЦФО	248	126	70	56	75	20	55	38	6	1	2
2	ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗСР РФ, Москва, ЦФО	38	38	5	33							
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗСР РФ, Москва, ЦФО	38	38	38								
4	ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва, ЦФО	73	51	21	30	17	4	13	2	3		
5	ФГБУ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	13				13		13				
6	ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва, ЦФО	6							6			
7	ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва, ЦФО	11	11	11								
8	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, ЦФО	129	85	85		27	27		9	5	3	

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
9	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва, ЦФО	75	75	75								
10	ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	69	69	69								
11	ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская область, ЦФО	15	15	14	1							
12	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	14	10	10		4	4					
13	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	3	3	2	1							
14	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	112	51	51		23	23		36		2	
15	МБУЗ «Городская больница № 2 КМЛДО», Краснодар, ЮФО	2				2	2					
16	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	39	39	32	7							
17	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗСР РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	15				15	15					
18	ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗСР РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	7							7			
19	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗСР РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	10	10	5	5							

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
20	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	51	51	51								
21	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	14	14	14								
22	СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, СЗФО	12	12	12								
23	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	5	5	5	5							
24	ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗСР РФ, Новосибирск, СФО	23	20	18	2				3			
25	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	32	24	24		8	8					
26	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово, СФО	21	21	21								
27	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	20	20	17	3							
28	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	26	26	26								
29	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	42	27	26	1	11	11		4			
30	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	3	3	2	1							
31	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара, ПФО	32	32	32								

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
32	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗСР РФ, Саратов, ПФО	8	8		8							
33	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	39	31	20	11	8	8					
34	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	34	33	30	3	1	1					
35	ГАУ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» МЗ РТ, Казань, ПФО	1							1			
36	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	24	24	14	10							
37	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, ПФО	1	1	1								
38	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	2	2		2							
	ИТОГО в РФ	1307	975	796	179	204	123	81	106	14	6	2

Примечание. В ФГБУ «ФНЦДИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в 2011 г. было выполнено: 2 сплит-трансплантации трупной печени от одного донора; 1 сочетанная трансплантация фрагмента печени и почки от живого донора; 1 изолированная трансплантация поджелудочной железы после трансплантации почки.

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО

В 2011 году донорские программы осуществлялись в 18 субъектах РФ, количество эффективных доноров составило 470, или 3,3 на 1 млн населения. Это несколько меньше значений рекордного 2010 г. (487 и 3,4), но выше, чем в 2009 г. (381 и 2,7) и предыдущие годы (табл. 4 и 5). В десяти регионах количество эффективных доноров увеличилось на 5–250%, в восьми оно снизилось на 10–66%. Такой разброс показателя обусловлен отсутствием в стране единой системы организации и финансирования донорских программ. Количество потенциальных доноров не становится меньше, однако их доступность и возможность использования зависят от многочисленных субъективных и объективных факторов конкретного региона.

В 2011 году продолжился тренд расширения практики констатации смерти мозга, доля эффективных доноров со смертью мозга (ДСМ) составила 60% (рис. 1). По регионам этот показатель широко варьировал – от 0 до 100%, при этом 9 донорских программ работали только по ДСМ (100%), 2 программы (Московская область – МОНИКИ, Кемерово) – только по биологической смерти. По опыту крупных региональных донорских программ доля эффективных доноров с ДСМ для обеспечения программ экстраренальных трансплантаций должна составлять не менее 50%, а в идеале – 60–80%. Асистолических доноров следует рассматривать как существенный источник донорских почек и, с разумным ограничением, как дополнительный источник экстраренальных органов.

В 2011 году доля мультиорганного изъятия составила 40%, превысив значение показателя 2010 года (36%). Наиболее полноценно доноры со смертью мозга используются там, где функционируют центры трансплантации экстраренальных органов. Так, в донорской программе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова на территории Московской области доля мультиорганного изъятия составила 75,8, а среднее количество органов, пересаженных от одного донора, – 3,2.

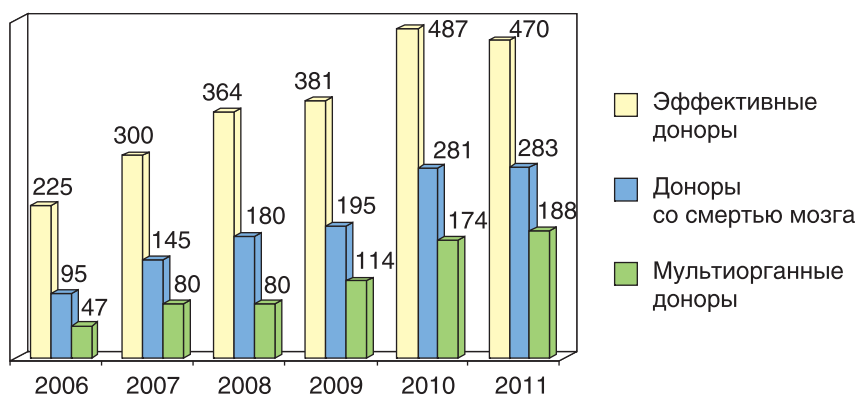


Рис. 1. Качественные изменения в структуре посмертного донорства органов

Таблица 4

Донорская активность в регионах РФ в 2011 году

№ пп.	Регион	Центр координации органоного донорства / центр трансплантации, регион	Эффективные доноры		В т. ч. с диагнозом смерть мозга (абс, %)		В т.ч. мультиорганные доноры (абс, %)		Всего изъято органов	Всего пересажено органов	Коэффициент количество органов / количество доноров	Процент пересаженных почек от количества изъятых
			4	5	6	7	8	9				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Москва	Московский координационный центр органоного донорства, Моск- ва (ГБУЗ «Городская клиническая больница № 11» ДЗМ)	135	66	48,9	40	29,6	357	325	2,4	91	
2	Московская область	Всего, в т. ч. донорские программы: ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусст- венных органов им. ак. В.И. Шума- кова» МЗСР РФ, Москва ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗСР РФ, Москва ГБУ «Московский областной науч- но-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирско- го», Москва	82	30	36,6	28	34,1	217	185	2,6	85	
			33	27	81,8	25	75,8	116	104	3,2	90	
			16	3	18,8	3	18,8	35	34	2,1	97	
			33	0	0,0	0	0,0	66	47	1,4	71	

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород	6	6	100,0	4	66,7	17	14	2,3	83
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	1	1	100,0	0	0,0	2	2	2,0	100
5	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	52	52	100,0	52	100,0	233	114	2,2	49
6	Волгоградская область	ГБУЗ «Волжский областной уро-нефрологический центр», Волжский	17	11	64,7	0	0,0	34	32	1,9	94
7	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	34	29	85,3	19	55,9	82	76	2,2	93
8	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	10	10	100,0	10	100,0	29	28	2,8	95
9	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	25	8	32,0	8	32,0	63	53	2,1	84
10	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово	12	0	0,0	0	0,0	24	21	1,8	88
11	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	9	2	22,2	0	0,0	18	17	1,9	94

Окончание таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12	Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	14	2	14,3	0	0,0	28	26	1,9	93
13	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	15	15	100,0	13	86,7	45	39	2,6	87
14	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	2	2	100,0	2	100,0	8	4	2,0	50
15	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	21	14	66,7	0	0,0	42	33	1,6	79
16	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	12	12	100,0	8	66,7	34	28	2,3	83
17	Республика Татарстан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	16	16	100,0	4	25,0	36	34	2,1	94
18	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	7	7	100,0	0	0,0	14	14	2,0	100
ИТОГО			470	283	60,2	188	40,0	1283	1045	2,2	84

Таблица 5
Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2011 гг.

№ пп	Регион	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2006-2011	
		Абс. число	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Число трансплантаций	Изменение за год (абс.)	Изменение за период наблюдения (абс.)	
1	Москва	87	+39	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	+48	
2	Московская область	24	+21	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	+58	
3	Белгородская область		+2	2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	+6	
4	Воронежская область	6	-4	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	-5	
5	Краснодарский край							3	+3	39	+36	52	+13	+52	
6	Волгоградская область	5	-5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	+12	
7	Санкт-Петербург	30	+15	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	+4	
8	Ленинградская область	12	-4	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	-2	
9	Новосибирская область	17	-6	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	+8	
10	Кемеровская область	16	-3	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	-4	
11	Иркутская область					4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	+9	
12	Омская область	10	+5	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	+4	
13	Свердловская область	14	-1	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	+1	
14	Челябинская область									6	+6	2	-4	+2	
15	Самарская область	4	+13	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	+17	
16	Нижегородская область							7	+7	11	+4	12	+1	+12	
17	Республика Татарстан		+3	3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	+16	
18	Республика Башкортостан									2	+2	7	+5	+7	
	ИТОГО в РФ	225	+75 +33,3%	300	+75 +33,3%	364	+64 +21,3%	381	+17 +4,7%	487	+106 +27,8%	470	-17 -3,5%	+245 +108,9%	

Вызывает обеспокоенность низкий показатель использования донорских почек при реализации донорских программ Краснодарского края, Московской области (МОНИКИ), Самары, где он составил 50–71%, тогда как в других регионах превышает 85%. Это означает, что имеет место необоснованная потеря донорских почек, пригодных для трансплантации. Ссылки на отсутствие должного финансирования, и тем более отсутствие реципиентов, не могут служить оправданием, поскольку эти почки могли быть пересажены в других регионах. Таким образом, назрела необходимость возрождения известной практики межрегиональных обменов.

Положительным примером центров трансплантации, осуществлявших межрегиональный обмен в 2011 г., являются:

Свердловская и Челябинская областные клинические больницы – центры, совместно выполнившие два мультиорганных изъятия на территории Челябинской области, по результатам которых две почки были пересажены в Челябинске, а другие две почки, печень и сердце – в Екатеринбурге;

ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и Республиканская клиническая больница (Казань) – центры, совместно выполнившие два мультиорганных изъятия на территории Казани, по результатам которых почки и одна печень были пересажены в Казани, другая печень авиарейсом доставлена и пересажена в Москве (время консервации составило 8 часов).

В 2011 году число изъятий органов от живых родственных доноров составило 259, или 35% от общего числа изъятий (в 2010 г. – 253, или 34%).

Необходимо отметить, что количество трансплантаций фрагментов печени от живых родственных доноров детям, выполняемых в двух центрах – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, – в целом соответствует потребности, в то время как ресурс трансплантации почки от живого родственного донора реализуется в большинстве центров далеко не полностью.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

В 2011 году всего было выполнено 975 трансплантаций почки (6,9 на 1 млн населения), что меньше значения 2010 г. (1037; 7,3), но больше значений 2009 г. (830; 5,8) и предыдущих лет (рис. 2).

Активность центров трансплантации почки широко варьирует от 1 до 126 операций в год, что определяется различным обеспечением трупными органами, отношением к прижизненному донорству и уровнем финансирования. Только 7 из 32 центров выполняют более 50 операций в год, 13 центров выполняют от 20 до 40 трансплантаций в год, остальные 12 центров выполняют 15 и менее трансплантаций в год (рис. 3).

В 2011 году 17 центров из 32 выполняли родственные трансплантации почки, всего было выполнено 179 трансплантаций (в 2010 г. – 170), при этом 140 трансплантаций (78,2%) было выполнено в пяти ведущих цент-

рах – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, НИИ урологии, ПОМЦ (Нижний Новгород), РКБ (Уфа).

Доля трансплантаций от живых родственных доноров увеличилась по сравнению с показателем 2010 г. с 16,4 до 18,4%, однако все еще не достигла целевого показателя в 25%.



Рис. 2. Трансплантация почки в РФ в период 2006–2011 гг.

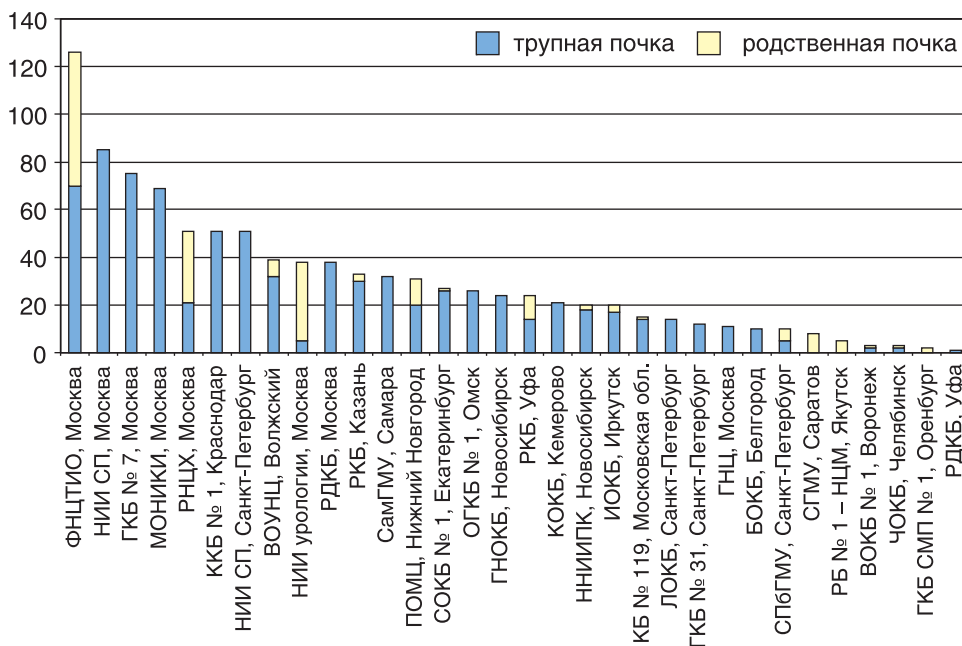


Рис. 3. Активность центров трансплантации почки в 2011 году (количество операций)

Впервые мы приводим данные о некоторых показателях деятельности центров трансплантации почки и о ближайших результатах выполненных в 2011 году трансплантаций (табл. 6).

Таблица 6

Некоторые показатели деятельности центров трансплантации почки в 2011 г.

№ пп.	Центр трансплантации почки	Количество трансплантаций почки всего		в т.ч. от родственного донора (абс., %)		в т.ч. от трупного донора		Количество оперированных больных		Дети до 18 лет (абс., %)		Больные с сахарным диабетом (абс., %)		Отсроченная функция трансплантата (абс., %)		Нефункционирующий трансплантат (абс., %)		Удаление трансплантата (абс., %)		Количество выписанных с функционирующим трансплантатом (абс., %)		Госпитальная летальность (абс., %)	
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13											
1	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» МЗСР РФ, Москва	126	56	70	124	6	12	28	3	6	119	1											
2	ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗСР РФ, Москва	38	33	5	38	1	1	5	0	0	38	0											
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗСР РФ, Москва	38	0	38	38	38	0	11	1	3	35	0											
4	ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва	51	30	21	51	25	3	8	1	1	48	2											
5	ФГБУ «Гематологический научный центр» РАМН, Москва	11	0	11	11	0	2	1	0	0	11	0											
			0,0			0,0	18,2	9,1	0,0	0,0	100,0	0,0											

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
6	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва	85	0	85	83	0	12	29	6	6	79	0
		0,0	0,0			0,0	14,5	34,1	7,1	7,1	95,2	0,0
7	ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» ДЗМ, Москва	75	0	75	75	0	28	49	4	5	69	1
		0,0	0,0			0,0	37,3	65,3	5,3	6,7	92,0	1,3
8	ФГБУЗ «Клиническая больница № 119» ФМБА России, Московская область	15	1	14	15	0	0	8	0	0	15	0
		6,7	6,7			0,0	0,0	53,3	0,0	0,0	100,0	0,0
9	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород	10	0	10	10	0	0	4	1	1	9	1
		0,0	0,0			0,0	0,0	40,0	10,0	10,0	90,0	10,0
10	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	3	1	2	3	0	0	0	1	0	2	0
		33,3	33,3			0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	66,7	0,0
11	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	51	0	51	51	0	2	1	0	1	50	0
		0,0	0,0			0,0	3,9	2,0	0,0	2,0	98,0	0,0
12	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	39	7	32	39	1	0	3	1	2	33	4
		17,9	17,9			2,6	0,0	7,7	2,6	5,1	84,6	10,3
13	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗСР РФ, Санкт-Петербург	10	5	5	10	0	2	0	1	1	9	0
		50,0	50,0			0,0	20,0	0,0	10,0	10,0	90,0	0,0
14	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург	51	0	51	51	0	3	12	0	2	46	3
		0,0	0,0			0,0	5,9	23,5	0,0	3,9	90,2	5,9

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
15	ГБУЗ «Ленинградская областная кли- ническая больница», Санкт-Петербург	14	0	14	14	0	1	0	0	0	14	0
16	СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург	12	0	12	12	0,0	7,1	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
17	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	5	5	0	5	0	0	0	0	0	5	0
18	ФГБУ «Научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина» МЗСР РФ, Новосибирск	20	2	18	20	0	3	4	1	1	19	0
19	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	24	0	24	24	0,0	15,0	20,0	5,0	5,0	95,0	0,0
20	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово	21	0	21	21	0	1	4	1	1	20	0
21	ГБУЗ «Иркутская областная клиничес- кая больница», Иркутск	20	3	17	19	1	0	4	2	4	16	0
22	БУЗОО «Омская городская клиничес- кая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	26	0	26	25	5,3	0,0	20,0	10,0	20,0	84,2	0,0
23	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	27	1	26	27	0,0	16,0	26,9	3,8	15,4	88,0	12,0
24	ГБУЗ «Челябинская областная клини- ческая больница», Челябинск	3	1	2	3	0	0	0	0	0	3	0
			33,3			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0

Окончание таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
25	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	32	0	32	32	0	0	10	0	0	30	2
			0,0			0,0	0,0	31,3	0,0	0,0	93,8	6,3
26	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗСР РФ, Саратов	8	8	0	8	1	1	0	0	0	8	0
			100,0			12,5	12,5	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
27	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	31	11	20	31	0	0	3	0	0	29	2
			35,5			0,0	0,0	9,7	0,0	0,0	93,5	6,5
28	ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗРТ», Казань	33	3	30	33	0	1	12	1	0	32	1
			9,1			0,0	3,0	36,4	3,0	0,0	97,0	3,0
29	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа	24	10	14	24	0	1	8	1	2	22	0
			41,7			0,0	4,2	33,3	4,2	8,3	91,7	0,0
30	ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
			0,0			100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
31	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0
			100,0			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
	ИТОГО	906	179	727	900	74	78	222	27	41	848	20
			19,8			8,2	8,7	24,5	3,0	4,5	94,2	2,2

На вопросы анкеты ответил 31 центр, поэтому показатели рассчитаны, исходя из 906 операций, выполненных 900 больным. Трансплантации детям до 18 лет выполнялись в 8 центрах и только в 2 из них – на регулярной основе, их доля от общего числа трансплантаций почки составила 8,2%. Большинство центров производили операции больным диабетом (78 трансплантаций почки, из них – 13 (16,7%) одновременно с поджелудочной железой). Объем помощи детям и больным диабетом следует признать недостаточным. Именно для этих категорий пациентов оптимальным выбором может стать трансплантация почки от живого родственного донора.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

2011 г. ознаменовался новыми достижениями в трансплантации экстрарենальных органов. Впервые в РФ выполнены 2 трансплантации сердечно-легочного комплекса в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, первые трансплантации легких выполнены в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Краевой клинической больнице № 1 (Краснодар).

Первая трансплантация сердца выполнена в Казани, возобновлена программа трансплантации сердца в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского. Всего в 9 центрах было выполнено 106 трансплантаций сердца (0,7 на 1 млн населения), что на 7 трансплантаций больше, чем в 2010 г. При этом на 2 ведущих центра трансплантации – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова и Краевую клиническую больницу № 1 (Краснодар) – приходится 70% от общего числа трансплантаций сердца в РФ (рис. 4).

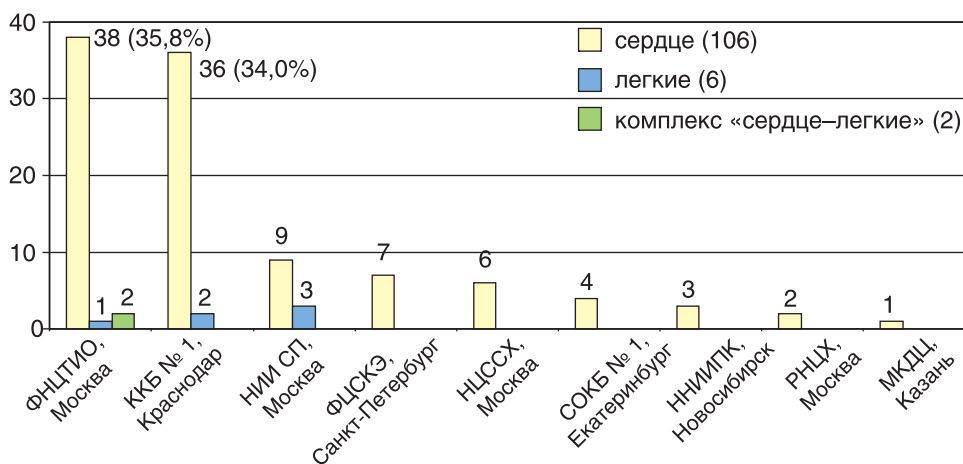


Рис. 4. Трансплантация торакальных органов в 2011 году

В 2011 г. трансплантация печени начата в Городской больнице № 2 (Краснодар) и в Республиканской клинической больнице (Казань), а всего в 12 центрах выполнено 204 трансплантации печени (1,4 на 1 млн населения). На 3 ведущих центра – ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Краевую клиническую больницу № 1 (Краснодар) – приходится 61% от общего числа трансплантаций печени в РФ. Родственные трансплантации печени осуществлялись в 3 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 40% (рис. 5).

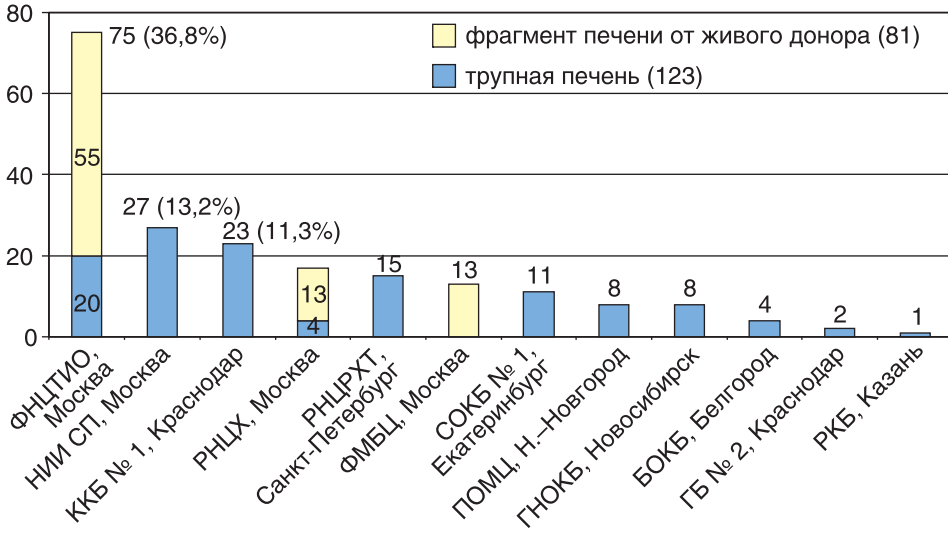


Рис. 5. Трансплантация печени в 2011 году

Трансплантации поджелудочной железы традиционно осуществлялись в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского; всего было выполнено 14 трансплантаций (рис. 6).

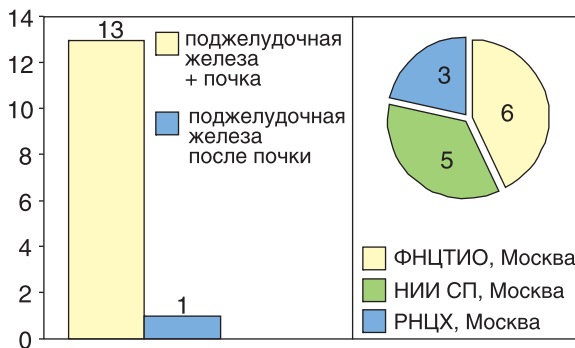


Рис. 6. Трансплантация поджелудочной железы в 2011 году

Динамика числа экстраренальных трансплантаций органов в России за период с 2006 г. по 2011 г. приведена на рис. 7.

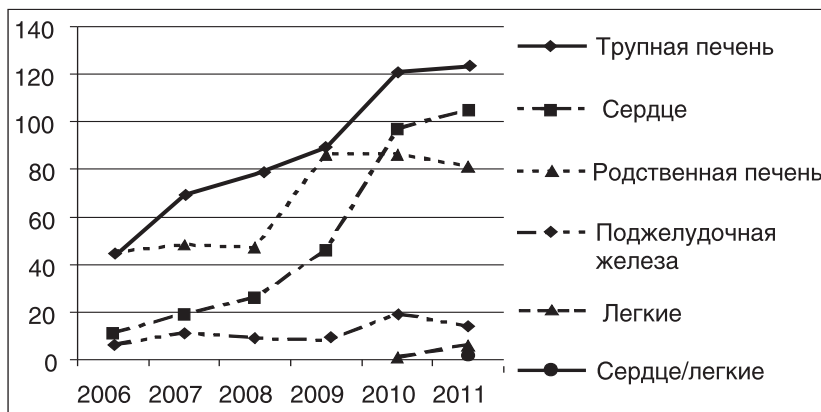


Рис. 7. Динамика числа экстраренальных трансплантаций в период 2006–2011 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В таблице 7 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2011 гг.

В целом, несмотря на небольшое снижение числа трансплантаций органов после рекордных показателей донорской и трансплантационной активности в 2010 г., 2011 г. следует признать успешным для отечественной трансплантологии:

- заработали два новых центра трансплантации органов (Городская больница № 2, Краснодар, – трансплантация печени, Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, – трансплантация сердца);
- были выполнены первые трансплантации легких и комплекса «сердце–легкие»;
- впервые в РФ за год было выполнено более 100 трансплантаций сердца, в том числе первые трансплантации в Межрегиональном клинико-диагностическом центре (Казань) и РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского;
- первые трансплантации печени выполнены в Городской больнице № 2 (Краснодар) и Республиканской клинической больнице (Казань);
- увеличилась доля эффективных доноров с диагнозом смерти мозга до 60% и мультиорганных изъятий до 40%;
- увеличилось количество трансплантаций почки от живых родственных доноров до 18,4%.

Таблица 7

Динамика трансплантаций органов в России в период 2006–2011 гг.

№ пп	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2006–2011	
		Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Абс. число	Изменение за год	Изменение за период наблюдения (абс.)	Изменения за период наблюдения (%)
1	Почка, всего	556	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	+419	75,4%		
2	в том числе трупная	417	+110	637	+110	674	+37	867	+193	796	-71	+379	90,9%		
3	от живого родственного донора	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	+40	28,8%		
4	Печень, всего	88	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	+116	131,8%		
5	в том числе трупная	43	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	+80	186,0%		
6	от живого родственного донора	45	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	+36	80,0%		
7	Сердце	11	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	+95	863,6%		
8	Поджелудочная железа	6	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	+8			
9	Легкие	1	-1	0	0	1	+1	1	0	6	+5	+5			
10	Комплекс «сердце–легкие»									2	+2	+2			
	Всего	662	+151 +22,8%	942	+129 +15,9%	1060	+118 +12,5%	1363	+303 +28,6%	1307	-56 -4,1%	+645	+97,4%		

В предыдущем отчете [3] в заключении были определены условия, которые необходимы для дальнейшего увеличения донорской и трансплантационной активности в РФ в соответствии с реальной потребностью населения в медицинской помощи методом трансплантации органов: совершенствование законодательства, внедрение системы трансплантационной координации, целевое финансирование донорских программ, укрепление материально-технической базы центров трансплантации, формирование положительного общественного мнения.

Это стратегические, системные направления работы, предполагающие политические решения и целый ряд согласований высших органов государственной власти, а также соблюдение сложных и весьма длительных процедур законотворчества и бюджетного планирования. В 2011 г. для реализации этих направлений были созданы определенные условия – принят Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ со статьей 47 «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)». Статья 47 создает ту правовую основу, которая позволит разработать и принять целый ряд нормативно-правовых актов, необходимых для дальнейшего развития донорства и трансплантации органов в РФ, включая федеральный закон и порядок оказания медицинской помощи методом трансплантации органов. Работа по их подготовке близка к завершению.

Данные по динамике донорской и трансплантационной активности в РФ за 5 лет доказывают, что работать и развиваться в существующих сложных условиях необходимо, чтобы поддерживать уровень профессионализма и удовлетворительные результаты.

В связи с этим в краткосрочной перспективе центрам трансплантации следует сфокусироваться на решении тех проблем, которые зависят только от них, на повышении эффективности собственной работы, выявлении и реализации резервов системы донорства органов, действующей в их регионе, а также использовать опыт передовых центров трансплантации и донорских программ.

Объем работы в 20 трансплантаций почки в год должен в ближайшей перспективе стать для центров, выполняющих трансплантации почки, минимальным порогом, определяющим не только количество операций и их результативность, но и саму целесообразность существования центра. Достижение этого показателя вполне реально при сочетании практики посмертного и прижизненного донорства.

И в заключение. В условиях существующей децентрализации донорских и трансплантационных программ особое значение приобретает развитие тесного взаимодействия между центрами трансплантации с практикой межрегионального обмена донорскими органами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. I сообщение (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. XI, № 3. – С. 8–16.
2. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. XII, № 3. – С. 6–15.
3. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.* Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 6–20.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО КОМПЛЕКСНОЙ ПРОБЛЕМЕ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ» *

Для коррекции и лечения хронической печеночной недостаточности разработана тканеинженерная конструкция печени («Биоискусственная печень») на основе 3D-биополимерного матрикса с иммобилизованными ассоциатами клеток печени и мезенхимальными стволовыми клетками. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* доказана биологическая безопасность и функциональная эффективность биоискусственной печени. В длительном эксперименте (до 9 мес.) выявлена возможность регенерации поврежденного органа за счет нормализации и восстановления архитектоники печени, снижения дистрофии клеток печени (*академик РАМН, д. м. н., профессор Готье С.В., к. м. н. Шагидулин М.Ю., д. м. н., профессор Онищенко Н.А., д. б. н., профессор Севастьянов В.И.*).

Обнаружены биомаркеры, отражающие активность процессов неоангиогенеза (плацентарный фактор роста, PlGF), костимуляции Т-лимфоцитов и тромбообразования (растворимая форма лиганда CD40, sCD40L), эндогенной деструкции (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, PAPP-A), повышенные концентрации которых у больных, ожидающих трансплантацию сердца, связаны с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации. После исключения взаимных влияний установлено, что уровень PAPP-A, определяемый на этапе дооперационного обследования, является независимым предиктором развития острого клеточного и гуморального отторжения, васкулопатии трансплантата.

На основании анализа биомаркеров разработаны неинвазивные методы прогнозирования, ранней диагностики, оценки степени тяжести и распространенности поражения коронарного русла сердечного трансплантата (*д. м. н., профессор Шевченко О.П., д. м. н. Орлова О.В., д. м. н., профессор Казаков Э.Н., к. м. н. Халилулин Т.А., д.м.н., профессор Честухин В.В., д. м. н., профессор Миронков Б.Л.*).

Проведены испытания первого отечественного имплантируемого аппарата вспомогательного кровообращения в составе осевого насоса, бло-

* По материалам отчета, направленного в РАН, по итогам 2011 г.

ка управления и блока бесперебойного питания. Разработаны гидродинамический стенд и методика ускоренных ресурсных испытаний осевого насоса. В результате моделирования и анализа вариантов конструкций канюль насоса получена оптимальная геометрия входной канюли, которая соответствует заданным параметрам анатомической совместимости и имеет наименьшие гидравлические потери. Предварительный анализ расходно-напорных характеристик насоса и положительный результат ресурсных испытаний позволили провести первые испытания различных конструкций осевых насосов и блоков управления в экспериментах на теллятах. Результаты данных экспериментов показали, что оптимизированная конструкция насоса обеспечивает длительную (до 50 суток) работу имплантируемого аппарата без образования тромбов и при минимальной травме крови. Разработаны методические рекомендации по имплантации осевого насоса в эксперименте и руководство по эксплуатации (д. б. н., профессор Иткин Г.П., к. б. н. Конышева Е.Н.).

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

1. Агапов И.И., Мойсенович М.М., Васильева Т.В., Пустовалова О.Л., Коньков А.С., Архипова А.Ю., Соколова О.С., Богуш В.Г., Севастьянов В.И. Биодegradуемые матриксы из регенерированного шелка *Bombix Mori*. // Доклады Академии наук. – 2010. – 433 (5). – С. 699–702.
2. Адашкин А.В., Дозоров К.Н., Стиценко А.Н., Филатов И.А., Иткин Г.П., Конышева Е.Г., Селищев С.В., Кузьмин Г.С., Гусев А.Н. Разработка носимого блока управления имплантируемым осевым насосом системы вспомогательного кровообращения // Биотехносфера. – 2011. – № 4. – С. 24–27.
3. Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М. Предсуществующая патология в нулевых биоптатах донорских почек и одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 1. – С. 92–99.
4. Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М. Ишемическое повреждение аллотрансплантированных почек и активность матриксных металлопротеиназ // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 103–109.
5. Арефьев М.Л., Минина М.Г., Можейко Н.П., Ильинский И.М. Патоморфология нулевых биоптатов донорских почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 1. – С. 36–42.
6. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Дземешкевич С.Л., Фролова Ю.В., Седов В.П., Гагарина Н.В., Сулимов В.А., Абугов С.А., Заклязьминская Е.В., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Курпянова А.Г., Зайденев В.А., Белецкая Л.В. Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению // Терапевтический архив. – 2011. – № 9. – С. 41–48.

7. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашикина Л.Ю.* Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 26–32.
8. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Корнилов М.Н.* Выбор хирургической техники при ортотопической трансплантации печени // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – 16 (1). – С. 10–16.
9. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Ефимкин А.С., Корнилов М.Н., Шаршаткин А.В.* Сравнительный анализ результатов донорской нефрэктомии, выполненной открытым и различными модификациями лапароскопического доступа // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 1. – С. 6–17.
10. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Арзуманов С.В., Погребниченко И.В., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Муратова Н.Ш., Гамгия Н.В., Хизроев Х.М., Фокин С.В., Пчельников В.В.* Первый опыт одномоментной трансплантации поджелудочной железы в России // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – 16 (1). – С. 28–32.
11. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.* Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 6–20.
12. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Погребниченко И.В., Порунова А.К., Образцова Н.П., Цирульникова И.Е.* Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 21–28.
13. *Иткин Г.П., Трухманов С.Б., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.* Применение вспомогательных насосов для восстановления функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 82–86.
14. *Иткин Г.П., Селищев С.В., Невзоров А.М., Филатов И.А., Мальгичев В.А., Коньшева Е.Г.* Разработка и исследование имплантируемого осевого насоса для вспомогательного кровообращения // *Биотехносфера.* – 2011. – № 4. – С. 15–18.
15. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Татиевская З.В., Шумаков Д.В.* Ускоренное гуморальное отторжение аллотрансплантата сердца (клиническое наблюдение) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 70–77.
16. *Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В., Абрамов В.Ю., Куприянова А.Г., Морозов Б.Н., Порунова А.К., Образцова Н.П., Адамова И.Ю., Готье С.В.* Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2011. – Т. XIII, № 4. – С. 6–18.

17. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Спирина Е.А., Магилевец А.И.* Влияние основного заболевания, предшествовавшего трансплантации сердца, на кардиотоническую и вазоактивную терапию в раннем посттрансплантационном периоде // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 1. – С. 43–49.
18. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д., Копылова Ю.В., Воронина И.В., Виноградова О.Ю.* Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при ретрансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 4. – С. 19–23.
19. *Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д., Фролов А.В., Фролова Н.Ф., Томилина Н.А.* Конверсия на такролимус у пациентов с поздним острым и хроническим отторжением трансплантированной почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 29–36.
20. *Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.* Роль предрасполагающих и *de novo* антидонорских антител при трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 1. – С. 84–91.
21. *Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.* Применение сывороточного иммуноглобулина для десенсибилизации перед трансплантацией почки и лечения гуморального отторжения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 110–121.
22. *Томилина Н.А., Бикбов Б.Т.* Обеспеченность и исходы заместительной почечной терапии в г. Москве // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 363–365.
23. *Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Цирульникова О.М., Готье С.В.* Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 58–62.
24. *Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., Бугров А.В.* Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) при васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 2. – С. 46–51.
25. *Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Шмерко Н.П., Андриянова А.А., Аврамов П.В., Немец Е.А., Севастьянов В.И., Готье С.В.* Выживание клеток печени, иммобилизованных на 3D-матриксах при моделировании печеночной недостаточности // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 59–66.
26. *Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Курабекова Р.М., Луговская С.А., Намумова Е.В., Муратова Н.Ш., Цирульникова И.Е., Готье С.В.* Динамика содержания CD34/CD45-позитивных клеток в периферической крови пациентов после ортотопической трансплантации и резекции доли печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 8–14.

27. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г. А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Бугров А.В., Андрианова А.А., Готье С.В. Уровень sCD30 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 4. – С. 37–42.
28. Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. XIII, № 3. – С. 15–19.
29. Adaskin A.V., Dozorov K.N., Stitsenko A.N., Filatov I.A., Konyshева E.G., Gusev A.N. Development of Control Unit and Power Source for an Implantable Assisted Circulation Pump // Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 44. – № 6. P. 206–215.
30. Domingues-Gil B., Delmonico F.L., Shaheen F.A.M., Matesanz R., O'Connor K., Minina M., Muller E., Young K., Manyalich M., Chapman J., Kirste G., Al-Mousawi M., Coene L., Garcia V.D., Gautier S. et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation // Transplant Int. – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 373–378.
31. Dolgikh M.S., Livak D.N., Krashennnikov M.E., Onishchenko N.A. The cultivation of bone marrow cells and various cell lines on polymer films. Biochemistry (Moscow) supplement series B // Biomedical chemistry. – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 65–71.
32. Dozorov K.N., Itkin G.P., Adaskin A.V. An Indirect Monitoring System for Controlling Rotor Blood Pumps // Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 44, № 6. – P. 216–218.
33. Mal'gichev V.A., Nevzorov A.M., Selishchev S.V., Itkin G.P. Bearing Units of an Axial Blood Pump: Design and Triboengineering Features // Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 44, № 6. – P. 219–221.
34. Matsko N.B., Wagner J., Efimov A. et al. Self-Sensing and Actuating Probes for Taping Mode AFM Measurements of Soft Polymers at a Wide Range of Temperatures // J. Mod. Phys. – 2011. – № 2. – P. 72–78.
35. Konyshева E.G., Kudinov V.L., Dozorov K.N., Kalyanin S.A., Kuz'min G.S. Bench Tests of an Implantable Axial Blood Pump // Biomedical Engineering. – 2011 – Vol. 44, № 6. – P. 222–227.
36. Itkin G.P., Selishchev S.V. Rotor Pumps for Artificial and Assisted Circulation // Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 44, № 6. – P. 237–241.

Опубликовано 96 статей, 37 – в зарубежных изданиях, 4 монографии.

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НИР ЗА 2011 г. ПО ПРОБЛЕМЕ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»*

(Научный совет по трансплантологии и искусственным органам № 21)**

Обзор составлен на основании данных, полученных из 5 учреждений различных ведомств: Минздравсоцразвития России, РАМН, Департамента здравоохранения г. Москвы, Департамента здравоохранения г. Санкт-Петербурга, МЗ Московской области.

Согласно представленным данным, в 2011 г. велись исследования по 27 научным темам. К 31 декабря 2011 года закончена разработка 9 НИР (33,3%), из них 8 – прикладные и 1 – фундаментальная. В результате завершенных в 2011 году исследований получены следующие данные по отдельным направлениям проблемы. В отчет включены также данные по переходящим НИР, имеющие важные для науки и практики результаты.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

На материале ретроспективного наблюдения 85 реципиентов сердца, обследованных до и после трансплантации, установлено, что в развитии и прогрессировании васкулопатии трансплантированного сердца участвуют процессы воспаления, тромбообразования, эндогенной деструкции тканей, неоангиогенеза. Выявление повышенных концентраций плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L), антител к кардиолипину (АКЛ), ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) у реципиентов на этапе до-трансплантационного обследования связано с высоким риском раннего, в течение первых трех лет после трансплантации, развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца. Доказано, что степень повышения уровня этих биомаркеров у реципиентов сердца связана с распространенностью поражения коронарных артерий и отражает тяжесть васкулопатии трансплантата сердца.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

* По материалам отчета о выполнении научных исследований по комплексной проблеме медицины «Трансплантология и искусственные органы» за 2011 г.

** Утвержден Постановлением Президиума РАМН №64 от 14 апреля 2010 г. «О научных советах по комплексным проблемам Российской Федерации»

Разработан диагностический комплекс, основанный на анализе концентрации биомаркеров, отражающих активность процессов неоангиогенеза, воспаления, тромбообразования и эндогенной деструкции тканей, позволяющий прогнозировать раннее развитие васкулопатии и отторжения трансплантата, оценивать степень тяжести и распространенности поражения коронарного русла, риск прогрессирования и развития рестенозов после ангиопластики коронарных артерий трансплантата, подбирать индивидуальную патогенетическую терапию у реципиентов сердца.

Полученные результаты могут быть использованы для выявления на этапе дооперационного обследования пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца, улучшения диагностики и лечения болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Внедрение в практику здравоохранения полученных результатов обеспечит повышение качества обследования и лечения больных в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности и реципиентов сердца, позволит увеличить количество трансплантаций сердца, снизить частоту развития осложнений после трансплантации сердца, увеличить продолжительность и качество жизни реципиентов сердца, увеличить число излеченных социально адаптированных больных.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

На основании анализа биомаркеров активации иммунной системы и анализа результатов 82 операций трансплантации печени у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы выявлены потенциальные маркеры риска развития и обоснован новый способ прогнозирования и ранней диагностики дисфункции трансплантата печени.

У детей, страдающих наследственными и врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы, повышение уровня растворимой формы лиганда CD40 (маркер активации Т-лимфоцитов) на этапе дооперационного обследования, а уровней неоптерина (маркер активации макрофагов) и растворимой формы CD30 (маркер активации Т-лимфоцитов) в раннем периоде после родственной трансплантации фрагмента печени связано с риском развития дисфункции трансплантата.

Прогнозирование течения посттрансплантационного периода у детей, страдающих наследственными и врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы, после родственной трансплантации на основании определения в плазме крови специфических биомаркеров активации иммунной системы и профилактика периоперационных осложнений позволят минимизировать необходимость применения дорогостоящих методов лечения и способствуют сокращению сроков стационарного лечения.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

На основании анализа результатов наблюдения 2986 пациентов (1817 из которых были реципиентами почечного трансплантата, 646 получали лечение программным гемодиализом и 523 – перитонельным диализом) доказана и охарактеризована связь сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после трансплантации почки с кризами отторжения, дисфункцией трансплантата, характером иммуносупрессивной терапии. Изучены особенности сердечно-сосудистой патологии у реципиентов почки. Выявлены наиболее значимые патогенетические механизмы и факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантационной почки. Доказана эффективность хирургического лечения ИБС (ангиопластики со стентированием, аортокоронарного шунтирования) у реципиентов почки. Установлено, что выживаемость реципиентов почки после реваскуляризации миокарда достоверно выше, чем у реципиентов почки с ИБС, получавших только медикаментозную терапию.

Степень риска сердечно-сосудистых заболеваний после трансплантации почки зависит от функции трансплантата и требует разработки оптимальных режимов иммуносупрессии, минимизирующих вероятность развития хронической дисфункции трансплантата и других осложнений (инфекции, артериальная гипертензия, гипер- и дислипидемии, анемия).

Разработаны новые режимы иммуносупрессии и показания к смене традиционных режимов иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды, микофенолаты и ингибиторы кальциневрина) на новые режимы с использованием ингибиторов пролиферативного сигнала у реципиентов почки с удовлетворительной функцией трансплантата, поздним острым и активным хроническим отторжением, дисфункцией. Разработанные алгоритмы смены режимов иммуносупрессивной терапии безопасны и эффективны, позволяют замедлить темпы прогрессирования дисфункции трансплантата.

По результатам исследования в практику клинической трансплантации почки внедряются мероприятия по ранней профилактике, выявлению и лечению патологии почечного трансплантата и сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почки. Внедрение разработанных режимов иммуносупрессии позволит повысить отдаленную выживаемость трансплантатов и реципиентов, качество их жизни, снизит затраты, связанные с лечением отторжения и других осложнений посттрансплантационного периода.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

На основании проведенного ретроспективного и проспективного анализа гормональной и репродуктивной функции 115 женщин до и после трансплантации почки и печени разработаны пути поддержания и реализации репродуктивной функции у реципиентов солидных органов.

Разработана тактика и сформулированы рекомендации по планированию, ведению беременности, родов и послеродового периода у реципи-

енток почки и печени. Во всех случаях достигнуты благополучное завершение беременности и рождение здоровых детей.

У женщин с трансплантированной почкой критериями, определяющими возможность пролонгирования беременности, следует считать: интервал между трансплантацией почки и наступлением беременности от 2 до 7 лет; исходный уровень креатинина плазмы $<0,15$ ммоль/л; скорость клубочковой фильтрации >50 мл/мин; уровень мочевины в сыворотке крови 6–12 ммоль/л; суточная экскреция белка $<0,5$ г/л; уровень исходного артериального давления $<140/90$ мм рт. ст.; индекс резистентности почечных сосудов по данным ультразвуковой доплерометрии сосудов почки $<0,8$.

Коррекция иммуносупрессии у беременных реципиенток солидных органов эффективна и безопасна.

Реализация репродуктивной функции реципиентов солидных органов позволит увеличить демографический ресурс.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

С помощью метода проточной цитофлуориметрии клеток эндотелия трупных донорских роговиц человека определены пороговые показатели апоптоза и некроза при использовании гомологичного регуляторного пептида роговицы в процессе гипотермической и нормотермической консервации трансплантата донорской роговицы. Определены и проанализированы пусковые механизмы апоптоза и внутриклеточного некроза эндотелия трупных донорских роговиц на разных этапах их консервации.

(ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН).

РАЗРАБОТКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ И ГИБРИДНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ ЗАМЕЩЕНИЯ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Проведены испытания усовершенствованной конструкции осевого насоса для вспомогательного кровообращения («искусственного сердца»). Медико-биологические испытания осевого насоса показали, что механическое воздействие на кровь, приводящее к разрушению форменных элементов, у осевого насоса минимально. Гемолиз при работе зарубежного аналога превышает гемолиз, возникающий при работе разработанного осевого насоса, в 1,6 раза.

Ресурсные испытания на гидродинамическом стенде показали отсутствие следов износа в подшипниковых узлах трения при работе более 30 дней.

Проведены первые испытания различных конструкций осевых насосов и блоков управления на телятах по результатам предварительного анализа расходно-напорных характеристик насоса и результатам ресурсных испытаний. Установлены и охарактеризованы значения параметров оксидативного равновесия, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у экспериментальных животных (телят) в условиях подключения осевого насоса.

Результаты серии экспериментов показали, что новая конструкция насоса обеспечивает стабильную и надежную работу аппарата, как от сетевого питания, так и от автономного источника питания.

Разработанные рекомендации по имплантации насоса в эксперименте и руководство по эксплуатации аппаратом будут использованы в последующей серии экспериментов, как при экстракорпоральном подключении, так и в экспериментах с имплантацией насоса.

Результаты проведенной НИР будут использованы для проведения преclinical испытаний и подготовки аппарата для клинического использования.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Разработаны методы получения биополимерных матриц для восстановительной и заместительной хирургии («биоискусственных» и «биогибридных» систем) из биodeградируемых полимеров полиоксибутирата и коллагена с использованием технологий биопринтирования и электроспиннинга, получены лабораторные образцы матриц.

Методами сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии, а также по набуханию в водном растворе исследованы и оптимизированы различные режимы УФ-облучения коллагенсодержащего геля с целью его сшивания для изготовления лабораторных образцов трехмерных коллагеновых структур (3D-матриц).

Наработаны экспериментальные образцы нанокомпозитных материалов, содержащих спидроин. Методом атомно-силовой микроскопии показано, что с увеличением концентрации спидроина от 0 до 5% в пленках из сополимеров гидроксibuтирата и гидроксивалерата снижается шероховатость поверхности образцов.

Анализ морфологии поверхности пленок методом сканирующей электронной микроскопии показал, что образцы, содержащие белок паутины 1F9 в концентрациях от 1 до 5%, практически не отличаются по морфо-

логии от образцов, не содержащих спидроина. Увеличение концентрации в пленках спидроина до 10% вызывает выравнивание поверхности, до 20% – резко увеличивает пористость пленки. При измерении угла смачивания показано, что увеличение концентрации спидроина в пленках до 10% приводит к повышению гидрофильности образцов.

Биологические испытания нанокompозитных образцов из сополимеров гидроксibuтирата и гидроксивалерата со спидроином 2,5%, 5%, 10%, гидрогелевых композитов из коллагена и спидроина 10% показали, что они соответствуют требованиям, предъявляемым к медицинским изделиям, постоянно контактирующим с внутренней средой организма.

Отработана и оптимизирована тканеинженерная конструкция печени на основе 3D-биополимерного матрикса с иммобилизованными ассоциатами клеток печени и мезенхимальными стволовыми клетками для коррекции и лечения хронической печеночной недостаточности («биоискусственная печень»). В эксперименте на крысах доказана ее безопасность и функциональная эффективность.

При соотношении гепатоцитов и мезенхимальных стромальных клеток костного мозга 3:1, посаженных на биодеградируемый матрикс и трансплантированных в печень крысы, в течение длительного срока наблюдения удается получить хорошую выживаемость (до 180 суток) и активную функцию гепатоцитов, о чем свидетельствует более быстрая нормализация показателей функции поврежденной печени, а также выраженная длительно существующая митотическая активность гепатоцитов в сравнении с контролем.

Разработанные биополимерные имплантаты после проведения доклинических и клинических исследований могут применяться в заместительной и регенеративной медицине, включая клеточную терапию для создания тканеинженерных конструкций (хрящ, кость, кожа), гибридных (биоискусственных) органов (печень, кровеносные сосуды, поджелудочная железа) и имплантируемых систем доставки биологически активных веществ.

Появление новых матриксов, пригодных для создания имплантируемых систем для клеточных технологий, и внедрение в практику высокотехнологичных методов лечения, обеспечивающего восстановление функций поврежденных органов и (или) тканей, позволит увеличить выживаемость больных, в том числе реципиентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени.

(ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

Установлено, что выделенные и прокультивированные мезенхимальные стволовые/прогениторные клетки трансплантата лимбальной зоны роговицы донора-трупа при сотрансплантации с трупной донорской роговицей индуцируют иммунологическую толерантность и защищают от

возникновения ранних кризов отторжения сквозных трансплантатов роговицы у реципиентов высокого иммунологического риска.

(ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России).

Впервые разработанная конструкция биокератопротезного комплекса на основе фотохимически модифицированной аллогенной донорской роговицы и культивированных кожных аутофибробластов реципиента апробирована в хроническом эксперименте на модели сосудистого ожогового бельма у кроликов. Показаны биологическая безопасность и высокая терапевтическая эффективность предложенной модели по сравнению с традиционной моделью роговично-протезного комплекса.

(ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России).

Разработан алгоритм выделения и культивирования клеток ретинального пигментного эпителия трупных глаз человека. Разработаны протоколы исследования флуоресценции флуорофоров и оценки жизнеспособности клеток пигментного эпителия сетчатки для трансплантации. Результаты могут быть использованы для разработки и оптимизации способов трансплантации тканей глаза.

(ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, ФГБУ «НИИ патофизиологии и общей патологии РАМН», ГУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН»).

В 2011 г. в результате проведенных исследований выпущено 5 монографий, 1 пособие для врачей и научных работников, опубликовано 117 статей в центральных рецензируемых журналах (из них 37 в зарубежных изданиях). Зарегистрировано 12 патентов на изобретения. Создан один новый опытный образец. Защищены 2 докторские и 10 кандидатских диссертаций по специальности «Трансплантология и искусственные органы» и смежным с нею дисциплинам.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ, ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ И РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Развитие клинической трансплантологии немыслимо без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, среди которых биологические и клинические аспекты органной, тканевой и клеточной трансплантации: проблемы преодоления тканевой совместимости, острого и хронического отторжения трансплантата, разработка способов прогнозирования, выявление факторов риска развития хронического отторжения трансплантата; создание отечественного искусственного сердца, искусственных и биогибридных органов и систем и др.

В развитых странах на 1 млн пациентов в среднем 500 человек имеют возможность находиться на гемодиализе, сорока больным проводят трансплантацию почки, 12 больным пересаживают другие внутренние органы. Очевидно, что инновационные исследования в области трансплантологии тесно связаны с технологиями регенеративной медицины и разработками в области искусственных органов.

Ниже представлены некоторые направления инновационных разработок, имеющие ближайшие перспективы практической реализации.

Создание имплантируемых аппаратов вспомогательного кровообращения и искусственного сердца

Интенсивное развитие в последние годы инновационных технологий привело к реализации одной из наиболее наукоемких и мультидисциплинарных задач – созданию имплантируемых аппаратов вспомогательного кровообращения и искусственного сердца для имплантации пациентам, ожидающим трансплантацию донорского сердца. При этом пациенты могут покинуть клинику, а качество их жизни резко улучшается. У некоторых пациентов впоследствии возможно удаление вспомогательного насоса из-за восстановления сократительной способности собственного сердца.

Одним из существенных препятствий к широкому внедрению таких аппаратов является высокая стоимость предлагаемых зарубежных прототипов. В ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова совместно с Московским государственным институтом электронной техники проводятся работы по созданию отечественного импортозамещающего имплантируемого аппарата вспомогательного кровообращения, доступного для более широкого применения. Ключевой частью аппарата является миниатюрный осевой насос с вмонтированным бесконтактным двигателем постоянного тока.

На всех этапах разработки применены последние достижения компьютерных инженерных программных комплексов проектирования, расчета и моделирования. Форма и геометрия основных рабочих элементов насоса определена в результате сложных многовариантных гидродинамических расчетов трехмерного вязкого течения. Это позволило разработать осевой насос, при использовании которого травма форменных элементов крови минимальна. В конструкции насоса используются биосовместимые материалы и антитромбогенные (алмазоподобные) покрытия, которые позволяют значительно снизить вероятность тромбообразования и тем самым увеличить длительность безопасного использования насоса. При нанесении покрытий используются современные нанотехнологии. Наибольшее внимание уделяется разработке конструкции и материалов для узлов опоры ротора насоса, являющихся наиболее критическими элементами конструкции, надежность и ресурс которых определяет ресурс всего насоса. Не меньшее внимание уделяется разработке высоконадежного электронного блока управления и системе автономного питания на базе литий-ионных батарей. При этом используются новые оригинальные решения в части создания, схемотехнической реализации и программирования блока управления. В настоящее время аппарат проходит преклинические испытания на животных.

(Ведущий исследователь – доктор биологических наук, профессор Г.П. Иткин, ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Биомедицинские исследования, направленные на прогнозирование, раннюю диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний: биомаркеры в диагностике, профилактике и лечении коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата

Среди всех причин смертности от неинфекционных заболеваний смертность от болезней системы кровообращения составляет 56,4%, высокие показатели смертности приходятся на трудоспособный возраст. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения больных в терминальной стадии сердечной недостаточности. Главной причиной заболеваемости и гибели реципиентов сердца, проживших более года после трансплантации, является болезнь коронарных артерий трансплантата.

Программа биомедицинских исследований направлена на улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца и пролонгирование функции трансплантата в организме реципиента путем решения следующих задач:

- изучение на молекулярном уровне ключевых механизмов, обеспечивающих функционирование трансплантата;
- разработку новых методов ранней (доклинической) диагностики болезни коронарных артерий трансплантированного сердца;

- прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца, в том числе на этапе дооперационного обследования;
- разработку подходов к использованию биоагентов в лечебных целях для продления функционирования трансплантата в организме реципиента.

Исследования базируются на принципиальном положении, согласно которому прогрессирование утолщения интимы сосудов трансплантированного сердца, риск рестеноза, риск разрыва атеросклеротической бляшки определяются активностью воспалительных процессов в сосудистой стенке. Последнее легло в основу не только нового понимания, но и нового комплексного подхода к прогнозированию и лечению сосудистых катастроф и у больных атеросклерозом, и у реципиентов трансплантированного сердца.

Внедрение научной разработки в клиническую практику позволит выявлять больных высоким риском развития острых ишемических катастроф. Использование новых молекулярных маркеров неоангиогенеза, тромбообразования, воспаления, эндогенной деструкции тканей, активации иммунитета для прогнозирования, наблюдения и лечения больных коронарным атеросклерозом, больных в терминальной стадии сердечной недостаточности и реципиентов сердца, будет способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни реципиентов сердца за счет прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также получению социально-экономического эффекта за счет снижения частоты и тяжести осложнений, сроков госпитализации.

(Ведущий исследователь – доктор медицинских наук, профессор О.П. Шевченко, ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Создание и экспериментальное исследование биоподобных структур для тканевой инженерии методами струйной печати

Разрабатываются фундаментально-прикладные основы создания биоподобных структур и матриц для клеточной и тканевой инженерии.

Основной акцент сделан на поиске технологий для создания тканеинженерных конструкций – биоискусственных (гибридных) материалов и органов, представляющих собой систему из материалов искусственного или биологического происхождения (матриц) и функционирующих клеток органов и тканей. Такие биоискусственные системы должны сочетать в себе свойства живой и неживой ткани таким образом, чтобы при необходимости полностью или частично, временно или постоянно заменить функции утраченных естественных органов.

Одной из ключевых проблем в области клеточной и тканевой инженерии является создание биорезорбируемых полимерных матриц. Для выбора оптимального материала матрикса и метода его изготовления не-

обходимо учесть множество условий, таких как его архитектоника, контролируемое время биорезорбции, биосовместимость, наличие различных биологически-активных веществ (специфичных белков внеклеточного матрикса, факторов роста, цитокинов), стимулирующих пролиферацию и рост клеток ткани, и т. д.

Разработка технологий изготовления матриксов с заданными медико-техническими свойствами представляет собой одну из важнейших проблем в области создания гибридных (или биоподобных) тканей и органов. Несмотря на прогресс в области имплантируемых систем доставки биологически активных веществ и клеток органов и тканей, создание биосовместимых матриксов для тканевой инженерии является до сих пор актуальной задачей. Основное требование ко всем типам матриксов можно сформулировать как их способность выполнять свои функции и не вызывать отрицательных реакций в организме «хозяина». Под отрицательными воздействиями подразумеваются: провоцирование местной воспалительной реакции, токсическое или аллергическое воздействие на организм, канцерогенное действие, провоцирование развития инфекции. Под выполнением своих функций в основном подразумеваются: способность матриксов выполнять функцию носителя и каркаса для клеток, обеспечивать их пролиферацию и дифференциацию, интеграцию с естественной тканью, а также иметь достаточную механическую прочность для хирургических манипуляций в течение всего времени функционирования.

Проект направлен на разработку технологий изготовления биodeградируемых 3D-матриксов с использованием современных физических подходов изготовления наноструктурированных биоматериалов (электроспиннинг, биопринтирование, селективное лазерное спекание, сверхкритический диоксид углерода – СКФ-спиннинг) и методов поверхностного модифицирования биологически активными соединениями. В качестве материалов для матриксов используют гетерогенный гидрогель из внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных, бактериальный сополимер поли(оксибутират оксивалерат), рекомбинатный белок паутины, белок шелка, сополимер лактида с гликозидом. Для сравнительной оценки функциональной специфичности матриксов будут проведены экспериментальные исследования разработанных на их основе тканеинженерных конструкций хряща, печени и поджелудочной железы.

Особенностью разрабатываемых в рамках данного проекта технологий будет модифицирование поверхности материалов, применяемых при создании гибридных органов, покрытием, содержащим биологически активные вещества (олигопептиды, полилизин, коллаген, ламинин и т. д.) и обеспечивающим высокие биосовместимые и функциональные (адгезия и пролиферация клеток) свойства матриксов.

Реализация проекта позволит обеспечить создание фундаментальных основ и элементной базы для разработки и внедрения принципиально новых высокоэффективных методов лечения различных заболеваний.

(Ведущий исследователь – доктор биологических наук, профессор В.И. Севастьянов, ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова).

Применение гибридной (биоискусственной) печени для коррекции и лечения печеночной недостаточности

Лечение печеночной недостаточности до настоящего времени является одной из сложнейших проблем современной гепатологии. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа больных с хроническими заболеваниями печени.

В ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова разрабатываются технологии создания биоискусственной печени, представляющей собой систему из искусственного каркаса клеточных ассоциатов человека или животных. Основными задачами нового метода коррекции и лечения печеночной недостаточности является создание импортозамещающей продукции и повышение качества и эффективности коррекции и лечения больных с печеночной недостаточностью перед трансплантацией печени, получение длительной ремиссии у больных с хронической печеночной недостаточностью.

Преимуществами данного метода коррекции хронической печеночной недостаточности являются техническая простота, доступность получения биоматериала, эффективность и минимальное количество осложнений.

Для выполнения поставленных задач в качестве имплантируемых носителей клеток используются отечественные имплантаты из микро- и наноструктурированных биорезорбируемых полимерных материалов, прошедшие клинические испытания как медицинские изделия, предназначенные для замещения дефектов тканей внутренних органов.

Разрабатываются экспериментальные основы и проводятся доклинические исследования этого нового высокотехнологического метода коррекции и лечения тяжелых форм печеночной недостаточности.

(Ведущий исследователь – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор С.В. Готье, ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова).

**IV. КНИГИ И МОНОГРАФИИ,
ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2011 г.
ПО ПРОБЛЕМЕ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ**

КНИГИ И МОНОГРАФИИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2011 г. ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. – М.– Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 472 с.: ил.



Книга представляет собой руководство для врачей, обобщающее международный и собственный опыт авторов в области управления реакцией отторжения с помощью иммунодепрессантов различных поколений.

Рассматриваются вопросы, касающиеся подбора и коррекции иммуносупрессивной терапии в различных клинических ситуациях: при высоком риске иммунологических осложнений, несовместимости реципиента и донора, осложненном течении раннего посттрансплантационного периода, непереносимости отдельных иммунодепрессантов, присоединении заболеваний, как связанных, так и не связанных с длительной медикаментозной иммуносупрес-

сией, в позднем посттрансплантационном периоде. Спектр рассматриваемых вопросов подобран исходя из актуальной потребности индивидуализировать иммуносупрессивную терапию и обеспечить ее клиническую безопасность.

Описаны общие закономерности действия, особенности фармакокинетики и фармакодинамики иммуносупрессивных препаратов, принципы составления протоколов иммуносупрессии при трансплантации почки, печени, поджелудочной железы и сердца; факторы риска иммунологи-

ческих осложнений, схемы лечения острого и хронического отторжения, побочные эффекты длительной медакаментозной иммуносупрессии. Отдельная глава посвящена особенностям иммуносупрессивной терапии у детей, с акцентом на педиатрическую трансплантацию печени, поскольку авторами книги накоплен уникальный опыт в данной области. Две главы посвящены научным вопросам, касающимся перспективных направлений: иммуногенетика и индивидуализация иммуносупрессии, молекулярные и клеточные аспекты перехода от иммуносупрессивной терапии к иммунной толерантности.

Предназначена для трансплантологов, врачей различных специальностей – нефрологов, гепатологов, кардиохирургов и кардиологов, специалистов лабораторной медицины, а также научных сотрудников, студентов медицинских и биологических факультетов.

Содержание книги

Введение

Механизмы иммуносупрессии и основные группы иммуносупрессантов

С.В. Готье, Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина, Я.Г. Мойсюк

Иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки

Я.Г. Мойсюк, Е.С. Столяревич, И.А. Милосердов, Н.А. Томилина

Иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени

С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, О.М. Цирульникова, Е.Б. Ярошенко, Ю.Э. Лурье, Ю.А. Соломина

Иммуносупрессивная терапия при трансплантации поджелудочной железы

С.В. Готье, С.В. Арзуманов, Ю.Э. Лурье, О.М. Цирульникова

Иммуносупрессивная терапия при трансплантации сердца

А.Я. Кормер, В.М. Захаревич, Т.А. Халилулин, Ю.Э. Лурье

Особенности иммуносупрессивной терапии у детей.

Иммуносупрессивная терапия у детей при трансплантации печени

О.М. Цирульникова, Ю.Э. Лурье, И.Е. Цирульникова, С.В. Готье

Морфологический мониторинг иммуносупрессивной терапии

И.М. Ильинский

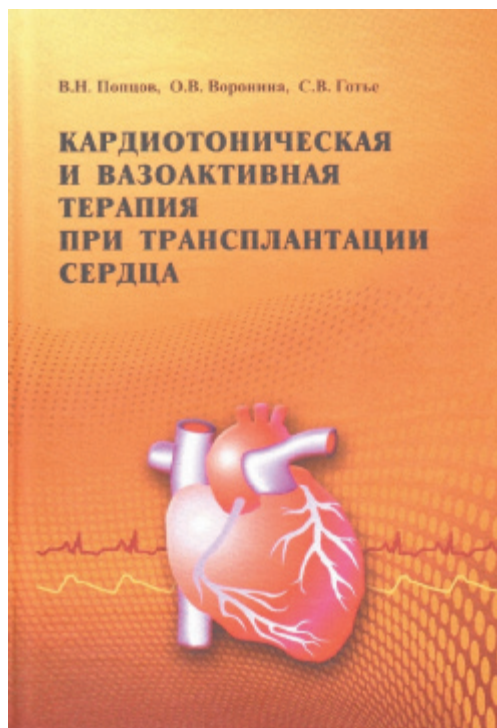
Иммуногенетика и индивидуализация иммуносупрессии

В.Ю. Абрамов

Иммуносупрессия, иммунная толерантность и костимуляция Т-лимфоцитов

О.П. Шевченко, О.В. Орлова, Т.А. Халилулин

Попцов В.Н., Воронина О.В., Готье С.В. **Кардиотоническая и вазоактивная терапия при трансплантации сердца.** – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. – 184 с.: ил.



Основой монографии явился многолетний опыт ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» по ведению реципиентов в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца.

Изложены современные тенденции в реализации комплексной программы трансплантации сердца, включая оптимизацию органного донорства. Представлены особенности функционирования сердечного трансплантата и других органных систем в раннем периоде после трансплантации, алгоритмы диагностики вариантов нарушения насосной функции сердечного трансплантата и выбора оптимальных схем кардиотонической и вазоактивной терапии. Показана эффективность

применения сенситизатора внутриклеточного кальция при лечении выраженной дисфункции сердечного трансплантата. Подробно изложены патофизиологические предпосылки для коррекции NO-зависимых расстройств легочного и системного кровообращения у реципиентов сердца в раннем послеоперационном периоде. Задачей монографии явилось улучшение результатов трансплантации сердца. Предназначена для врачей-трансплантологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиохирургов, кардиологов, врачей функциональной диагностики и специалистов, занимающихся оказанием высокотехнологичной медицинской помощи.

Содержание книги

Введение

Современные тенденции в трансплантации сердца

Современные подходы к органному донорству для трансплантации сердца

Особенности регуляции деятельности пересаженного сердца

Особенности клинического течения раннего периода после трансплантации сердца

Причины нарушения насосной функции сердечного трансплантата

Гемодинамические варианты нарушения насосной функции сердечного трансплантата

Влияние предтрансплантационной легочной гипертензии на течение раннего и отдаленного периодов после трансплантации сердца

Острая правожелудочковая недостаточность сердечного трансплантата

Влияние методики выполнения ортотопической трансплантации сердца на течение раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов

Основные направления коррекции нарушения насосной функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде

Нарушения сердечного ритма и проводимости в раннем периоде после трансплантации сердца

Основные направления медикаментозной коррекции нарушений насосной функции сердечного трансплантата

Терапия внутривенными вазодилататорами в раннем периоде после трансплантации сердца

Влияние основного заболевания на кардиотоническую и вазоактивную терапию в раннем периоде после трансплантации сердца

Применение левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца с выраженным нарушением насосной функции сердечного трансплантата

Метаболическая терапия миокардиальной недостаточности

Коррекция NO-зависимых расстройств легочного и системного кровообращения при трансплантации сердца

Эндогенный оксид азота

Ингаляционный оксид азота (иNO) при реализации программы трансплантации сердца

Роль нарушений метаболизма эндогенного оксида азота в развитии постперфузионной сосудистой недостаточности

Нарушения системного сосудистого тонуса в раннем периоде после трансплантации сердца

Метиленовый синий как ингибитор гиперпродукции эндогенного оксида азота

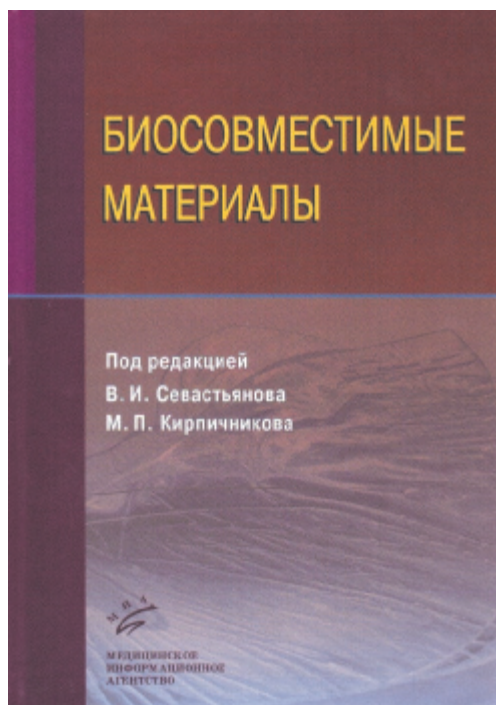
Вспомогательное кровообращение после трансплантации сердца

Состояние других органов и систем организма, влияющее на результативность трансплантации сердца

Заключение

Рекомендуемая литература

Биосовместимые материалы / Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 544 с.: ил.



Подробно и в доступной форме изложены основные фундаментальные и прикладные вопросы взаимодействия медицинских изделий с кровью и тканями живого организма. Дан анализ механизма первичных стадий взаимодействия чужеродной поверхности с белками, ферментными системами и ферментными системами крови, подробно рассмотрены методы исследования физико-химических и биологических свойств медицинских изделий.

Обобщены существующие химические, физические и биотехнологические подходы к созданию новых материалов и покрытий. Изложены общие положения при проведении доклинических и клинических исследований. При-

ведены классификация, характеристики и результаты экспериментально-клинического применения основных систем доставки биологически активных веществ, включая трансдермальные терапевтические системы, и имплантатов для заместительной и регенеративной хирургии. Систематизированы нанотехнологические подходы к регулированию биологических свойств медицинских изделий. Книга содержит обширный справочный материал, включающий методы испытаний и способы стерилизации

изделий, состав биологических жидкостей, характеристики основных компонентов крови, номенклатуру и свойства медицинских полимеров. Учебное пособие рассчитано как на широкий круг специалистов, занимающихся вопросами разработки, исследования и экспериментально-клинического применения материалов медицинского назначения, так и на аспирантов и студентов химических, физических, медико-технических и биотехнологических факультетов.

Содержание книги

Предисловие

Список сокращений

Часть I. Экспериментальные и теоретические основы биосовместимости медицинских изделий

Глава 1. Общие представления о процессах взаимодействия чужеродной поверхности с биологическими средами

В.И. Севастьянов

Глава 2. Методы исследования физико-химических и биологических свойств медицинских изделий

В.И. Севастьянов, В.Н. Василец, Н.В. Перова

Глава 3. Взаимодействие чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами биологических сред

В.И. Севастьянов

Глава 4. Тканевая реакция на имплантацию различных материалов

А.Б. Шехтер

Глава 5. Биодegradация имплантатов из полимерных материалов

М.И. Штильман

Часть II. Биосовместимые материалы в тканевой инженерии

Глава 1. Матрицы для тканевой инженерии и гибридных органов

В.А. Сургученко

Глава 2. Методы изготовления матриц

В.Н. Василец

Глава 3. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине

В.И. Севастьянов, Н.В. Перова, Е.А. Немец, В.А. Сургученко, А.С. Пономарева

Глава 4. Имплантаты в заместительной и регенеративной медицине костных тканей

В.К. Попов

Часть III. Биосовместимые материалы для систем доставки лекарственных веществ

Глава 1. Системы доставки лекарственных веществ

Л.А. Саломатина, О.М. Курылева

Глава 2. Трансдермальные терапевтические системы

В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, А.А. Тихобаева, Ю.Б. Басок, О.М. Курылева, О.С. Алексеева, Е.Г. Кузнецова

Часть IV. Методы регулирования биологических свойств медицинских изделий

Глава 1. Химическое модифицирование материалов

Е.А. Немец

Глава 2. Физические методы модифицирования полимерных материалов

В.Н. Василец, В.И. Севастьянов

Глава 3. Иммобилизация биологически активных веществ

Е.А. Немец, В.И. Севастьянов

Часть V. Общие положения при проведении доклинических и клинических исследований медицинских изделий

Глава 1. Система регистрации и подтверждение соответствия медицинских изделий

Н.В. Перова

Глава 2. Дифференцированный подход к оценке биологических свойств медицинских изделий

Н.В. Перова, И.А. Довжик

Часть VI. Методы нанотехнологий для создания биосовместимых материалов и систем доставки препаратов

Глава 1. Наноразмерные системы доставки

И.И. Агапов, В.И. Севастьянов, М.П. Кирпичников

Глава 2. Нанотехнологические подходы к регулированию биологических свойств медицинских изделий

В.Н. Василец, В.И. Севастьянов

Глава 3. Детекция наночастиц в клетках и тканях и вопросы биологической безопасности наноматериалов

А.В. Феофанов, А.С. Шебанова, К.В. Шайтан, М.П. Кирпичников

Приложения

**V. ДИССЕРТАЦИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»,
ЗАЩИЩЕННЫЕ В 2011 г.**

**ПЕРЕЧЕНЬ СОВЕТОВ ПО ЗАЩИТЕ
ДОКТОРСКИХ И КАНДИДАТСКИХ
ДИССЕРТАЦИЙ, УТВЕРЖДЕННЫХ
(ПРОДЛЕННЫХ) ПРИКАЗАМИ
РОСОБРНАДЗОРА (РЕДАКЦИЯ
25 ИЮЛЯ 2008 Г.), ПРИНИМАЮЩИХ
В 2011 Г. К ЗАЩИТЕ ДИССЕРТАЦИИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.24. –
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»**

Д 208.055.01 при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, приказ председателя ВАК № 1925-1333 от 09.09.09.

- медицинские науки,
- биологические науки

Д 212.203.09 при ГУ ВПО «Российский университет дружбы народов», приказ председателя ВАК №1925-1454 от 09.09.09

- медицинские науки

Д 001.027.02 при ГУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, приказ председателя ВАК №1925-1805 от 11.09.09

- медицинские науки

**АВТОРЕФЕРАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК**

Габриэлян Нина Индзаровна

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

14.02.02 – эпидемиология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук (в форме научного доклада)**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Научные консультанты:

Член-корр. РАМН, доктор
медицинских наук, профессор

Готье Сергей Владимирович

Доктор медицинских наук,
профессор

Акимкин Василий Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема внутрибольничных инфекций продолжает оставаться актуальной для здравоохранения современного мира в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности, экономических и социальных потерь. На фоне многообразия форм внутрибольничных инфекций особое значение имеют внутрибольничные послеоперационные инфекции в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профиля (В.И. Шумаков, 2006 г., Л.А. Бокерия, 2007 г., Gurgui M., Mufioz P.,

2007 г., Ishibshi K., Yamamoto F., 2008 г.). В последние годы в связи с увеличением значимости послеоперационных инфекций для хирургических стационаров и низкой эффективностью лечения тяжелых форм послеоперационных инфекционных осложнений центр внимания исследователей смещается в сторону изучения вопросов своевременной, более точной диагностики и разработки средств и способов их профилактики.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в трансплантации жизненно важных органов – сердца, почки, печени, – инфекции продолжают оставаться в числе серьезнейших осложнений, ухудшающих прогноз и выживание трансплантата и реципиента.

Актуальными остаются вопросы идентификации источников внутрибольничных инфекций, механизмов формирования госпитальных штаммов, изучения значимости отдельных путей и факторов передачи инфекционного начала при проведении высокотехнологичных кардиохирургических операций, включая трансплантацию сердца. Ежегодно в Российской Федерации, как и в странах Европы и США, увеличивается количество кардиохирургических операций, проводимых на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения. Однако вслед за новейшими технологиями в кардиохирургию и трансплантологию XXI века перешли проблемы послеоперационных гнойно-септических инфекций (ГСИ) (Rogers M. et al., 2009 г., Lepelletier D., et al. 2009 г.). Востребованность в проведении высокотехнологичных кардиохирургических операций ставит решение проблемы профилактики ГСИ на государственный уровень. Развитие послеоперационных инфекций существенно снижает результативность проводимых операций, оставаясь одной из существенных причин послеоперационной летальности. По имеющимся данным, смертность среди кардиохирургических пациентов с ГСИ в 2–4 раза выше, чем среди пациентов с гладким, без ГСИ, течением послеоперационного периода (Bouza E. et al., 2003, Olsen M et al., 2008 г.).

Несмотря на длительное и серьезное исследование проблемы послеоперационных гнойно-септических инфекций у реципиентов солидных органов, в том числе донорского сердца, а также у пациентов кардиохирургического профиля, оперированных в условиях искусственного кровообращения, многие вопросы этиологии, эпидемиологии и профилактики данной группы внутрибольничных инфекций остаются нерешенными и требуют дальнейшего глубокого анализа. Существенное значение приобретают изучение и систематизация клинико-эпидемиологических особенностей развития послеоперационных гнойно-септических инфекций у пациентов с исходно тяжелыми формами сердечной недостаточности (Marroni M. et al., 2007 г., Topkara V., Kondaredu S., Malik F. et al., 2010 г.). Указанное представляется тем более актуальным, что в течение последних десятилетий произошли существенные изменения в понимании причин, условий и закономерностей развития послеоперационных ГСИ; по-

казано, что возникновение ГСИ связано с развитием и использованием инвазивных медицинских технологий. Расширились представления об экологии микроорганизмов-возбудителей, механизмах формирования и распространения госпитальных штаммов, что требует разработки иных подходов для получения оптимальных результатов профилактики и лечения ГСИ. Актуальна также разработка нового направления, связанного с изучением возможностей и перспектив использования биологических препаратов, в частности пробиотиков, в целях профилактики послеоперационных гнойно-септических инфекций в таких высокотехнологичных областях медицины, как трансплантология и кардиохирургия.

Цель исследования

Разработать научно обоснованную систему эпидемиологического надзора и комплекс мероприятий, направленных на профилактику послеоперационных гнойно-септических инфекций в трансплантологии и кардиохирургии.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ динамики уровня и структуры заболеваемости послеоперационными гнойно-септическими инфекциями у реципиентов донорского сердца и больных кардиохирургического профиля.
2. Изучить этиологию гнойно-септических инфекций и спектр чувствительности возбудителей к антибиотикам у больных после кардиохирургических операций.
3. Проанализировать основные клинические проявления и исходы гнойно-септических инфекций у больных после трансплантации сердца и кардиохирургических операций.
4. Выявить факторы и группы риска заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у больных после кардиохирургических операций и у реципиентов сердца.
5. Определить основные пути и факторы передачи возбудителей внутрибольничной инфекции в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профиля.
6. Разработать и внедрить методы прогнозирования и оценки тяжести гнойно-септических инфекций у пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля.
7. Разработать комплекс мероприятий по профилактике гнойно-септических инфекций в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профиля.
8. Обосновать и разработать схему применения пробиотика «Споробактерин» у реципиентов солидных органов и пациентов кардиохирургического профиля в целях профилактики послеоперационных гнойно-

септических инфекций и оценить эффективность его использования.

9. Выработать систему эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в стационарах кардиохирургического и трансплантологического профиля.

Научная новизна

Впервые на основании масштабных исследований определена эпидемиологическая значимость проблемы гнойно-септических инфекций для учреждений кардиохирургического и трансплантологического профилей и выявлены специфические факторы, влияющие на возможность возникновения и характер течения эпидемического процесса.

Определены уровни и тенденции многолетней динамики заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у реципиентов сердца и больных кардиохирургического профиля после проведения операций на открытом сердце.

Установлены основные клинические проявления и нозологические формы гнойно-септических инфекций госпитального периода у реципиентов сердца и больных после операций на открытом сердце.

Новыми являются данные об этиологии и спектре чувствительности к антибиотикам возбудителей гнойно-септических инфекций у реципиентов солидных органов, в том числе у реципиентов сердца, и пациентов после кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения.

Установлены факторы и маркеры риска заболеваемости гнойно-септическими инфекциями у пациентов после операций на открытом сердце, в том числе трансплантации сердца, и пациентов с посткардиотомной острой сердечной недостаточностью на фоне длительного использования систем механической поддержки кровообращения: раннее формирование полиорганной недостаточности, выраженный иммунный дисбаланс, преобладание в исследуемых локусах грамотрицательной неферментирующей флоры.

Впервые исследована и охарактеризована антагонистическая активность *B. subtilis* 534 в отношении клинических штаммов, выделенных от реципиентов сердца и пациентов кардиохирургического профиля.

Впервые разработана схема применения бациллярного пробиотического препарата для предупреждения послеоперационных гнойно-септических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля и доказана эффективность ее использования; разработаны и внедрены лабораторные методы прогнозирования и оценки тяжести гнойно-септических инфекций путем анализа концентрации веществ средней молекулярной массы.

Разработан новый способ дооперационного прогнозирования тяжести послеоперационного периода у кардиохирургических больных в зависимости от состояния метаболического гомеостаза.

Научно-практическая значимость работы

Установлена этиология послеоперационных гнойно-септических инфекций, развивающихся у пациентов после трансплантации солидных органов, в том числе трансплантации сердца, и у пациентов после кардиохирургических операций, проведенных в условиях искусственного кровообращения. Ведущим возбудителем инфекций является кокковая флора, основная часть которой представлена коагулазоотрицательными стафилококками. Возбудители тяжелых бронхолегочных и генерализованных инфекций представлены грамотрицательной флорой.

Расширены практические представления о спектре и антибиотикорезистентности современных возбудителей нозокомиальных инфекций в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профиля. Обоснованы важность и перспективность осуществления программ мониторинга за адекватностью применения антибиотиков.

Получены доказательства того, что распространенность представителей семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательных неферментирующих бактерий в отделении реанимации и отделениях стационара является значимым фактором риска развития послеоперационных ГСИ. Доминирующим путем инфицирования организма пациента в кардиохирургии потенциальными возбудителями, колонизирующими внешнюю среду стационара и изделия медицинского назначения, является искусственный. Важнейшими условиями для реализации риска инфицирования пациента являются доза, мишень, путь инфицирования, состояние пациента.

На основе изучения и анализа предоперационных клинико-лабораторных показателей и параметров послеоперационного периода пациентов кардиохирургического профиля установлены критерии отнесения пациентов к группе риска по возникновению послеоперационных ГСИ.

Доказаны клиническая эффективность разработанных схем использования пробиотиков у пациентов после операций на открытом сердце для профилактики послеоперационных ГСИ, хорошая переносимость и отсутствие нежелательных побочных эффектов при использовании профилактических схем применения споробактерина.

В целях снижения риска развития ГСИ и оптимизации периода послеоперационной реабилитации пациентов разработана и предложена для клинического применения в стационарах хирургического и трансплантологического профилей современная эпидемиологическая система осуществления клинико-лабораторного мониторинга и антиинфекционного контроля. Внедрение предлагаемой системы позволяет уменьшить риск развития послеоперационных ГСИ и существенно сократить экономические затраты за счет снижения стоимости койко-дня, увеличения оборота койки, уменьшения количества использования стоимости лекарственных препаратов и диагностических технологий, необходимых для ведения пациентов с ГСИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Стратегия предупреждения и снижения частоты гнойно-септических инфекций у реципиентов сердца и других солидных органов и пациентов кардиохирургического профиля предусматривает выявление у пациентов, начиная с дооперационного периода, факторов риска развития послеоперационных ГСИ. Создание и использование индивидуализированных программ для ведения пациентов групп риска дает возможность направленного и эффективного использования антиинфекционных методов и средств, в том числе лекарственной терапии, для предупреждения инфицирования, реинфицирования и развития тяжелых форм послеоперационных осложнений.
2. Особенности клинического течения и прогноз гнойно-септических инфекций у пациентов трансплантологического и кардиологического профиля зависят от вида и биологических свойств возбудителя, чувствительности к антибиотикам, локализации и нозологической формы ГСИ. Наиболее тяжелое клиническое течение имеют ГСИ, в качестве этиологического фактора которых выступают представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов.
3. Высокий уровень риска развития послеоперационных ГСИ в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профилей связан с угрозой инфицирования пациента резистентными к антибиотикам штаммами госпитальной флоры. Важнейшим фактором профилактики внутрибольничной инфекции является поддержание санитарно-микробиологических параметров внешней среды стационара, операционных и реанимационных отделений на должном, эпидемиологически безопасном для пациентов уровне.
4. Особую значимость в системе противоэпидемических мероприятий, направленных на уменьшение рисков развития послеоперационных ГСИ, имеет налаживание системы индивидуализированного эпидемиологического мониторинга, включающий мониторинг возбудителей гнойно-септических инфекций, мониторинг адекватности выбора антибиотиков, используемых для профилактики и терапии ГСИ. Приоритетным для стационаров кардиохирургического и трансплантологического профилей является внедрение постоянно действующей эпидемиологической системы предупреждения гнойно-септических инфекций, в частности санитарно-микробиологического мониторинга резервуаров множественно-резистентных к антибиотикам госпитальных штаммов условно-патогенной флоры, а также профилактика контаминации госпитальными штаммами микроорганизмов поверхностей ран, слизистых и внутренних сред пациентов. В качестве обязательных для мониторинга выделяются объекты, в составе контаминантов которых определяются лекарственно устойчивые штаммы грамотрицательных неферментирующих бактерий и представители семейства энтеробактерий.

5. Выявлена стабильно высокая антагонистическая активность *B. subtilis* 534 в отношении клинических штаммов условно-патогенных микроорганизмов, в том числе обладающих множественной антибиотикорезистентностью. Доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность разработанной схемы применения споробактерина для профилактики послеоперационных ГСИ у пациентов кардиохирургического профиля, позволяющей снизить стоимость и сроки послеоперационного пребывания пациентов в стационаре.
6. Внедрение в практику работы стационара научно обоснованной системы стратегии и тактики эпидемиологического надзора обеспечивает реальную основу создания и поддержания контролируемых условий, обеспечивающих эффективное предупреждение развития послеоперационных осложнений бактериальной природы и успешную реабилитацию пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля, включая реципиентов донорского сердца.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная система стратегии и тактики эпидемиологического надзора, направленная на профилактику послеоперационных гнойно-септических инфекций в трансплантологии и кардиохирургии, методы и способы мониторинга, а также схемы профилактики гнойно-септических инфекций внедрены и используются в течение 15 лет в клинической практике реанимационного и кардиохирургических отделений, отделений трансплантации сердца, трансплантации абдоминальных органов ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России.

Разработаны методические рекомендации с лабораторными протоколами и эпидемиологическими схемами для раннего выявления и предупреждения развития гнойно-септических инфекций (Организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга в трансплантологической клинике. Москва, 2006 г.); методические рекомендации по профилактическому использованию споробактерина у пациентов кардиохирургического профиля (Применение пробиотика споробактерина для профилактики инфекционных осложнений в кардиохирургии. Москва, 2009 г.).

Разработанный метод определения средних молекул вошел в справочные пособия и учебники по лабораторному делу (Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л. А. Даниловой. Питер, 2003. С. 183–188.; В.С. Камышников. Справочник по клинико-биохимическим лабораторным исследованиям и лабораторной диагностике. Москва, 2009 г. С. 284–285), используется в широком круге учреждений практического здравоохранения и в клинико-лабораторной практике и научных исследованиях, а также в учебном процессе кафедры трансплантологии

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и кафедры «Современные системы поддержки кровообращения и дыхания» Московского авиационного института.

Публикации

Список научных работ в центральных рецензируемых журналах, патентов, авторских свидетельств на изобретения, глав в монографиях и методических рекомендаций состоит из 69 наименований, всего по материалам диссертации опубликовано 211 научных работ.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы ежегодно, начиная с 1980 года, докладывались и обсуждались на общероссийских, региональных и международных конференциях, симпозиумах и съездах, посвященных проблемам эпидемиологии, раннему выявлению, профилактике и терапии нозокомиальных инфекций, проблемам трансплантологии, сердечно-сосудистой хирургии. В частности, материалы диссертации были доложены и обсуждены: на VIII Российском конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2001; конференции «Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования», Москва, 2002; Международном хирургическом конгрессе «Актуальные проблемы современной хирургии», Москва, 2003; Международной конференции «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии», Москва, 2000; всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии», Москва, 2009; I, II, III всероссийских съездах по трансплантологии и искусственным органам, Москва, 1998, 2000, 2003; IV, V всероссийских съездах трансплантологов, Москва, 2008, 2010; VII всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2001; объединенной научной сессии 2-го Международного конгресса по пробиотикам, Санкт-Петербург, 2009; научно-практических конференциях «Вакцинология», 2008; «Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней», Москва, 2008. Апробация диссертации состоялась 18 июня 2010 г. на объединенной научной конференции лаборатории гнойно-септических осложнений и клинических отделений ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития России».

Материалы и методы

В работе использованы эпидемиологические, клиничко-лабораторные, биохимические, серологические, микробиологические и статистические методы исследования. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости гнойно-септическими инфекциями и послеоперационной летальности. Объем анализируемого мате-

риала – 5777 операций на открытом сердце, в том числе 86 ортотопических трансплантаций сердца за период 2000 – 2009 гг. – представлен в таблице.

Таблица 1

Структура операций на открытом сердце

Год	Всего операций с ИК	Структура операций			
		АКШ	Протезирование клапанов сердца	Комбинированные	ОТТС
2000	502	215 (42,8%)	250 (49,8%)	28 (5,6%)	9 (1,8%)
2001	504	217 (41,3%)	262 (52,0%)	22 (4,4%)	3 (0,6%)
2002	445	195 (43,8%)	223 (50,1%)	22 (4,9%)	5 (1,1%)
2003	535	248 (46,4%)	261 (48,8%)	24 (4,5%)	2 (0,4%)
2004	551	245 (44,5%)	274 (49,7%)	29 (5,3%)	3 (0,5%)
2005	580	274 (47,2%)	241 (41,6%)	62 (10,7%)	3 (0,5%)
2006	600	260 (43,3%)	266 (44,3%)	66 (11,0%)	8 (1,3%)
2007	655	279 (42,6%)	308 (46,0%)	58 (8,9%)	10 (1,5%)
2008	666	284 (42,6%)	298 (44,7%)	69 (10,4%)	15 (2,3%)
2009	739	345 (46,7%)	274 (37,1%)	92 (12,4%)	28 (3,8%)
Σ	5777	2562 (44,3%)	2657 (46,0%)	472 (8,2%)	86 (1,5%)

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца.

Изучено влияние различных факторов на развитие ГСИ у пациентов после кардиохирургических операций, в том числе после ОТТС, а также после трансплантации печени. При оценке микробных и немикробных факторов в риске развития ГСИ проведен анализ более 50 000 смывов с внешней среды и 40 000 клинических изолятов. Изучена структура нозологических форм послеоперационных ГСИ у 588 больных кардиохирургического профиля; изучены этиологические особенности и чувствительность возбудителей к антибиотикам; исследована и дана оценка антагонистических свойств пробиотика «Споробактерин» в отношении микрофлоры, выделенной из клинических субстратов пациентов с ГСИ; проведена клиническая апробация разработанных схем использования пробиотика «Споробактерин» для профилактики ГСИ у 276 пациентов.

Микробиологические исследования проведены общепринятыми методами. Использованные субстраты – кровь, сосудистые катетеры, моча, отделяемое ран, трахеи, бронхоальвеолярный лаваж. Для изоляции микробов применяли стандартизированные питательные среды. При культивировании гемокультур использовали аппарат Bact-Alert (BioMerieux). Идентификацию бактерий проводили по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам с использованием панелей «BD Crystal» и микробиологической базы данных BBL Crystal MIND. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюлл-

лера–Хинтона в соответствии со стандартами CLSI. Чувствительность нозокомиальных штаммов энтерококков в отношении пробиотика «Споробактерин» исследована с использованием метода отсроченного антагонизма.

Статистический анализ результатов исследования проводился совместно с сотрудниками кафедры «Системы жизнеобеспечения и защиты космических аппаратов» Московского авиационного университета. Достоверность различий между средними величинами оценивали с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. Различия значений и достоверность факторов считали доказанными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$). При отсутствии нормального распределения для проверки статистических гипотез использованы непараметрические критерии Фишера, Манна–Уитни. Для оценки сравнительной значимости изученных факторов риска в качестве предикторов прогноза вероятности летального исхода использован метод математического моделирования с применением программы SPSS 13 и построением корреляции по Кандэлу.

Результаты исследований

Анализ заболеваемости гнойно-септическими инфекциями реципиентов солидных органов и больных кардиохирургического профиля

Результаты сравнительного анализа заболеваемости гнойно-септическими инфекциями пациентов при проведении высокотехнологичных кардиохирургических операций и трансплантаций сердца представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями больных кардиохирургического профиля за период 2000–2009 гг.

Год	Количество операций с ИК	Гнойно-септические инфекции	
		Количество ГСИ (абс.)	Заболеваемость, ‰
2000	502	45	89,6
2001	504	95	188,5
2002	445	47	105,6
2003	535	39	72,9
2004	551	103	186,9
2005	580	93	160,3
2006	600	76	126,7
2007	655	39	59,5
2008	666	23	34,5
2009	739	28	37,9
Всего за 2000–2009 гг.	5777	588	101,8

Таблица 3

Заболеваемость гнойно-септическими инфекциями больных кардиохирургического профиля за период 1994–2009 гг.

Год	Количество операций с ИК	Гнойно-септические инфекции	
		Количество ГСИ (абс.)	Заболеваемость, ‰
1994–1998	2219	405	182,5
1999–2003	2487	268	107,8
2004–2009	3791	362	95,5

Ретроспективный эпидемиологический анализ данных многолетних исследований убедительно свидетельствует о существенном снижении в динамике заболеваемости послеоперационными ГСИ больных кардиохирургического профиля ($p \leq 0,01$). Показатели заболеваемости ГСИ оказывают значимое влияние на уровень послеоперационной летальности (табл. 4, 5).

Таблица 4

Показатели послеоперационной летальности у больных кардиохирургического профиля за период 2000–2009 гг.

Год	Количество операций с ИК	Послеоперационная летальность	
		Общее число случаев летальности	% от количества операций
2000	502	56	11,2
2001	504	43	8,5
2002	445	38	8,5
2003	535	37	6,9
2004	551	49	8,9
2005	580	60	10,3
2006	600	51	8,5
2007	655	45	6,9
2008	666	45	6,8
2009	739	41	5,5

Таблица 5

Показатели послеоперационной летальности у больных кардиохирургического профиля за период 1994–2009 гг.

Год	Количество выполненных операций	Послеоперационная летальность	
		Число случаев летальности	% от количества операций
1994–1998	2219	210	9,5
1999–2003	2487	211	8,5
2004–2009	3791	291	7,7

Анализ данных, полученных в ходе эпидемиологического анализа, свидетельствует о том, что показатели послеоперационной летальности в кардиохирургии имеют выраженную зависимость от уровня заболеваемости пациентов гнойно-септическими инфекциями ($r = 0,78$, $p \leq 0,01$).

Влияние уровня заболеваемости пациентов послеоперационными ГСИ на значение показателя общей послеоперационной летальности отчетливо выявляется при анализе структуры летальности, а именно при определении показателей ранней и госпитальной летальности. Показано, что показатель ранней летальности (на операционном столе или в течение суток после проведения операции), уровень которой не связан с развитием бактериальной инфекции, за последние 10 лет составил 32,5% от уровня общей летальности (табл. 6).

Таблица 6

Структура показателей послеоперационной летальности у больных кардиохирургического профиля за период 2000 – 2009 гг.

Показатели летальности	Число случаев	% от числа случаев послеоперационной летальности	% от числа оперированных пациентов (5777)
Общая	465	100	8,0
Ранняя*	151/465	32,5	2,6
Госпитальная**	314/465	67,5	5,4

Примечание. * – включены пациенты с длительностью послеоперационного койкодня ≤ 1 ; ** – включены пациенты с длительностью жизни более 1 дня после операции.

Результаты анализа структуры послеоперационной летальности показывают, что основной вклад в величину показателя общей летальности вносит госпитальная летальность. В табл. 7 представлены данные, отражающие роль ГСИ в развитии госпитальной летальности.

Согласно полученным данным, за последние десять лет 63,7% случаев госпитальной летальности ассоциированы с развитием инфекции. Иными словами, летальность на фоне развития послеоперационной инфекции составляет основную часть от общего показателя послеоперационной летальности. Наш опыт показывает, что оптимизация ведения послеоперационного периода должна быть ориентирована на необходимость использования всего арсенала мер предупреждения развития гнойно-септических инфекций, и в частности требует использования современных реанимационных технологий при ведении пациентов, относящихся к группе риска развития послеоперационных ГСИ.

Таблица 7

Уровень и структура показателей послеоперационной летальности у больных кардиохирургического профиля за период 2000–2009 гг.

Год	Кол-во операций с ИК	Послеоперационная летальность (общее кол-во)	Количество случаев госпитальной летальности без инфекции (%)	Количество случаев госпитальной летальности, ассоциированной с инфекцией (%)
2000	502	43	21 (48,8)	22 (51,2)
2001	504	30	8 (26,7)	22 (73,3)
2002	445	22	9 (40,9)	13 (59,1)
2003	535	25	14 (56,0)	11 (44,0)
2004	551	37	7 (18,9)	30 (81,1)
2005	580	44	9 (20,5)	35 (79,5)
2006	600	34	10 (29,4)	24 (70,6)
2007	655	31	11 (35,5)	20 (64,5)
2008	666	21	10 (47,6)	11 (52,4)
2009	739	27	15 (55,6)	12 (44,4)
Всего за 2000–2009 гг.	5777	314 (5,4%)	114 (36,3)	200 (63,7)

Известно, что лечение госпитальных инфекций и в современных условиях на фоне применения различных разрешенных к применению или вновь созданных схем антибиотиков последнего поколения остается проблематичным. Анализ клинического течения ГСИ, развивающихся в послеоперационном периоде, проведен с использованием показателя тяжести инфекции (ТИ), рассчитанного как соотношение количества пациентов, умерших на фоне инфекционного осложнения, к количеству пациентов с послеоперационной инфекцией (табл. 8, 9). Результаты показали, что смертность в группе пациентов с ГСИ в разные годы остается достаточно высокой – от 23,2 до 48,9%.

Таблица 8

Динамика тяжести течения гнойно-септических инфекций у больных кардиохирургического профиля за период 1994–2009 гг.

Год	Кол-во операций	Кол-во ГСИ	Тяжесть инфекции (ТИ) (%)
1994–1998	2219	405	89/405 (22,0%)
1999–2003	2487	268	82/268 (30,6%)
2004–2009	3791	362	132/326 (36,5%)

Таблица 9

**Динамика тяжести течения гнойно-септических инфекций
за период наблюдения 2000–2009 гг.**

Год	Количество операций с ИК	Уровень ГСИ (%)	Тяжесть инфекции (ТИ) (%)
2000	502	45/502 (9,0)	22/45 (48,9)
2001	504	95/504 (18,8)	22/95 (23,2)
2002	445	47/445 (10,6)	13/47 (27,7)
2003	535	39/535 (7,3)	11/39 (28,2)
2004	551	103/551 (18,7)	30/103 (29,1)
2005	580	93/580 (16,1)	35/93 (37,6)
2006	600	76/600 (12,7)	24/76 (31,6)
2007	665	39/665 (6,0)	20/39 (51,3)
2008	666	23/666 (3,5)	11/23 (47,8)
2009	739	28/739 (3,8)	12/28 (42,9)
Всего за 2000–2009 гг.	5777	588/5777 (10,2)	200/588 (34,0)

Заключение к разделу

Послеоперационные гнойно-септические инфекции ежегодно являются одной из существенных причин послеоперационной летальности у пациентов кардиохирургического профиля, оперированных в условиях искусственного кровообращения, в том числе реципиентов донорского сердца. Развитие случаев послеоперационных инфекций госпитального периода существенно снижает результативность проводимых операций.

Несмотря на использование антибиотиков последних поколений и иных лекарственных и нелекарственных средств лечения послеоперационных осложнений, летальность в группах пациентов с гнойно-септическими инфекциями на протяжении последних 15 лет остается достаточно высокой и, что особенно важно, не имеет тенденции к снижению.

Возбудители послеоперационных инфекций.

Этиология и устойчивость к антибиотикам

Изучение этиологической структуры возбудителей является важнейшим сегментом в решении проблемы предупреждения ГСИ, в частности вопросов снижения заболеваемости ГСИ, выявления пациентов группы риска, вопросов ранней диагностики и своевременного выявления пациентов и ИМН, контаминированных госпитальными штаммами, а также вопросов эффективного лечения тяжелых форм ГСИ. Результаты, полученные при проведении многофакторного анализа имеющихся данных, свидетельствуют в пользу того, что в течение последних 15 лет наблюдения определяющее значение в качестве этиологического агента послеоперационных ГСИ у пациентов, прооперированных в условиях ИК, в том числе у реципиентов донорского сердца, имеет грампозитивная фло-

ра. Однако развитие наиболее тяжелых послеоперационных ГСИ при всех видах кардиохирургических вмешательств ежегодно, вне зависимости от использованных технологий послеоперационного ведения пациентов, связано с грамотрицательными возбудителями (табл. 10, 11).

Таблица 10

**Особенности возбудителя и тяжесть течения ГСИ
за период наблюдения 2000–2009 гг.**

Год	Количество пациентов с ГСИ	Тяжесть течения ГСИ	
		Гр (–) микрофлора	Гр (+) микрофлора
2000	45	5/10 (50,0%)	17/35 (48,6%)
2001	95	12/19 (63,0%)	10/76 (13,0%)
2002	47	5/10 (50,0%)	8/37 (22,0%)
2003	39	2/6 (33,0%)	9/33 (27,0%)
2004	103	10/24 (41,7%)	20/79 (25,3%)
2005	93	20/30 (66,7%)	15/63 (23,8%)
2006	76	6/18 (33,3%)	18/58 (31,0%)
2007	39	7/11 (63,6%)	13/28 (46,4%)
2008	23	9/17 (52,9%)	2/6 (33,3%)
2009	28	11/20 (55,0%)	1/8 (12,5%)

Примечание. Числитель – количество умерших пациентов с ГСИ, знаменатель – общее количество пациентов с ГСИ.

Таблица 11

**Динамика показателя тяжести течения ГСИ в зависимости
от вида возбудителя за период 1994–2009 гг.**

Год	Кол-во операций с ИК	Общая летальность	Тяжесть течения ГСИ	
			Гр (–) микрофлора	Гр (+) микрофлора
1994–1998	2219	210 (9,5%)	68/171 (39,8%)	21/234 (9,0%)
1999–2003	2487	211 (8,5%)	28/52 (53,8%)	54/216 (25,0%)
2004–2009	3791	291 (7,7%)	63/120 (52,5%)	69/242 (28,5%)

Примечание. числитель – количество умерших пациентов с ГСИ; знаменатель – общее количество пациентов с ГСИ.

Анализ 1168 случаев ГСИ у пациентов, прооперированных за период с 1991-го по 2009 г. (табл. 12), показал существенное различие в тяжести течения инфекционных осложнений, вызванных различными возбудителями ($p \leq 0,01$). Летальность в группах больных с ГСИ, вызванными грамотрицательными и грампозитивными микроорганизмами, составила 44% (420 пациентов) и 20,3% (748 пациентов) соответственно.

Таблица 12

Зависимость тяжести течения ГСИ от вида возбудителя за период наблюдения 1991–2009 гг.

Количество операций с ИК	Гр (-) микрофлора			Гр (+) микрофлора		
	Количество пациентов с ГСИ	Летальность от ГСИ	Тяжесть течения инфекции (%)	Количество пациентов с ГСИ	Летальность от ГСИ	Тяжесть течения инфекции (%)
9508	420	185	44,0	748	152	20,3

Несмотря на то что этиологическая структура госпитальных инфекций в кардиохирургии высоких технологий в основном представлена грампозитивными микроорганизмами, вопросы результативности антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии в последние годы становятся все более проблематичными. Ведущими возбудителями инфекций кровотока у всех категорий кардиохирургических пациентов, прооперированных в институте за период с 1994-го по 2009 г., оказались коагулазоотрицательные стафилококки (рис. 1).

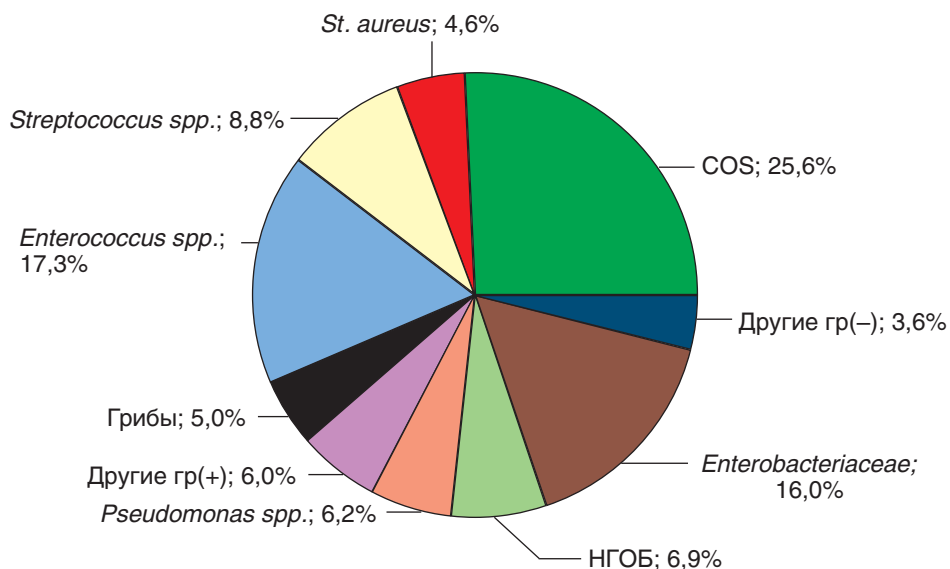


Рис. 1. Спектр возбудителей бактериемий у пациентов кардиохирургического профиля за период 1994–2009 гг.

Однако выявленная в ходе проведения исследований из года в год растущая резистентность грамположительных возбудителей к антибиотикам (рис. 2), в частности метициллинрезистентность госпитальных штаммов, сделала даже теоретически трудно решаемой возможность эррадикации стафилококков, и таким образом, снизила потенциальную возможность ле-

чения антибиотиками инфекций кровотока, сепсиса, эндокардитов, пневмоний, инфекций мочевых путей. Резистентность к оксациллину как один из основных показателей «госпитальности» стафилококка в среднем по стационару в последние годы превышает 80%. Следует учитывать также, что большинство видов бактерий существуют в виде биопленок, многослойных сообществ, окруженных внеклеточным защитным материалом. Матрикс, состоящий в основном из экзополисахаридов, ограждает бактерии от неблагоприятных воздействий, будь то иммунная защита хозяина или действие антибиотиков. Как показали опубликованные ранее исследования, наилучшей способностью к формированию биопленок обладают эпидермальный стафилококк и синегнойная палочка – наиболее проблемные возбудители для стационаров кардиохирургического профиля.

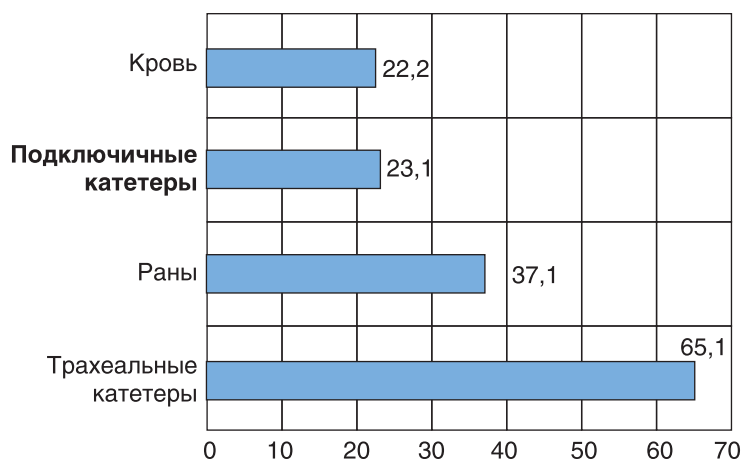


Рис. 2. Частота выделения из клинического материала множественно антибиотикорезистентных штаммов Гр (+) микрофлоры, %

Основную роль в развитии тяжелых ГСИ играют грамотрицательные бактерии, выделение которых из клинического материала ассоциируется с высокой летальностью. При этом все случаи выделения представителей грамотрицательной неферментирующей флоры требуют особого внимания клиницистов. Исследования показали, что ведущими возбудителями тяжелых бронхолегочных и генерализованных инфекций являются представители неферментирующей грамотрицательной флоры (НГОб), среди которых актуальными являются: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumani*, *Burkholderia cepacia*. Чувствительность госпитальных штаммов неферментирующей грамотрицательной флоры к используемым антибиотикам ежегодно снижается. Практическое отсутствие резистентности имеет место в отношении полимиксина (рис. 3).

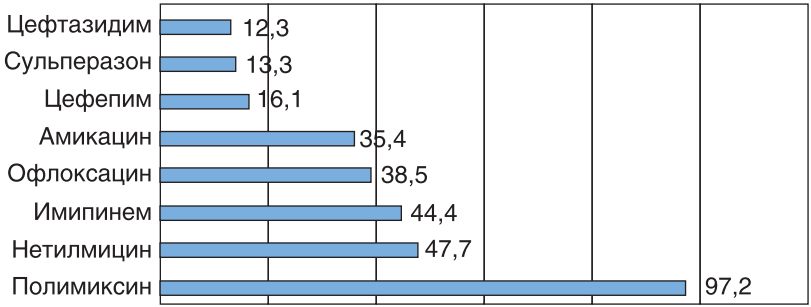


Рис. 3. Чувствительность неферментирующих бактерий, выделенных из крови (n = 165), %

Чрезмерное, как правило необоснованное, применение цефалоспоринов, хинолонов, антибиотиков, обладающих специфической антипсевдомонадной активностью, привело к тому, что сегодня все большее количество нозокомиальных штаммов грамотрицательной флоры проявляет устойчивость к ранее эффективным «Азтреанаму», «Меронему», «Тиенаму», «Эртапенему».

Тяжесть послеоперационного состояния пациентов с ГСИ зависит не только от возбудителя, но и от места локализации и нозологической формы инфекционного осложнения (рис. 4).

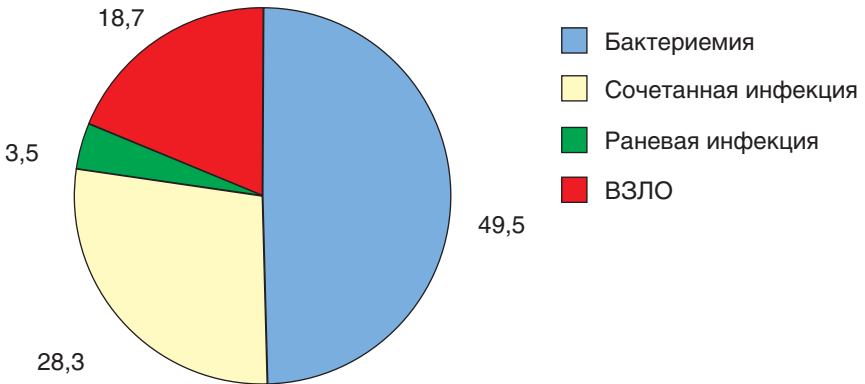


Рис. 4. Частота встречаемости различных видов инфекционных осложнений, %

Наименее тяжелыми для стационаров кардиохирургического профиля являются осложнения, микробиологическая диагностика которых выявляет наличие изолированной бактериемии. Тяжелыми, почти равными по тяжести течения, явились вентиляционно-зависимые осложнения (ВЗЛО), как правило, ИВЛ-связанные пневмонии, а также генерализованные или сочетанные инфекции. Патогеном, наиболее часто выделяемым

из культур эндотрахеальных аспиратов, были штаммы *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* Как показали проведенные исследования, выделенные культуры обладали множественной резистентностью практически ко всем классам протестированных антибиотиков. Госпитальная летальность в группе пациентов с указанными нозологиями превышает 50% (табл. 13).

Таблица 13

Анализ тяжести ГСИ различных нозологических форм

Летальность (абс.)	Виды инфекционных осложнений		
	Бактериемия	Местная инфекция (рана/ВЗЛО)	Сочетанные инфекции
588	306 (18,9%)	167 (54,9%)	115 (58,7%)

Растущая устойчивость возбудителей инфекционных осложнений к антибактериальным препаратам различных групп, в том числе и препаратам группы резерва, в частности у госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumani* и *Klebsiella pneumonia*, определяет трудность или практическую невозможность создания эффективных профилактических схем использования антибиотиков (табл. 14).

В таких случаях эмпирическое применение антибиотиков может сделать их использование не только бессмысленным, но и опасным. В исследованиях последних лет показано, что увеличение среди популяции госпитальных микроорганизмов мультирезистентных штаммов ассоциируется с возрастающей летальностью.

Таблица 14

Адекватность использования антибиотиков у пациентов кардиохирургического профиля с послеоперационными осложнениями за период наблюдения 2000–2009 гг.

Год	Количество пациентов с ГСИ	Количество пациентов с адекватно подобранным антибиотиком (%)
2000	45	9 (20,0)
2001	33	2 (6,1)
2002	15	0 (0)
2003	18	6 (33,3)
2004	103	17 (16,5)
2005	93	26 (27,9)
2006	76	18 (23,7)
2007	39	2 (5,1)
2008	23	6 (26,1)
2009	28	5 (17,8)
Всего за 2000–2009 гг.	473	91 (19,2)

У пациентов с ГСИ удалось добиться только в 19,2% случаев адекватной антибиотикопрофилактики. Очевидно, вследствие множественной резистентности всех представителей госпитальных штаммов грам-негативной и грам-позитивной флоры к антибиотикам, высокой вероятности существования возбудителей в виде малопроницаемых для антибиотиков надклеточных структур – биопленок, эмпирическое назначение антибиотиков в большинстве случаев, как правило, оказывается неэффективным. При этом в результате необоснованного использования антибиотиков, развития антибиотикозависимого угнетения микробиоценоза, гибели резидентной флоры и снижения антиинфекционного потенциала пациента нарушаются важнейшие механизмы предупреждения ГСИ.

Послеоперационные ГСИ и микрофлора внешней среды

В настоящем разделе представлены данные исследований, связанных с эпидемиологической безопасностью госпитального периода для пациентов, оперированных в условиях ИК. Проведен многофакторный комплексный анализ результатов, полученных при многолетнем изучении особенностей культур госпитальной микрофлоры, в том числе определение ее чувствительности к антибиотикам, выделенных из внешней среды – операционного блока, отделения реанимации и профильных отделений. Как следует из полученных данных (рис. 5), состав микробного пейзажа внешней среды стационара включает в себя весь спектр возбудителей ГСИ, выделяемых из исследованных образцов клинического материала.

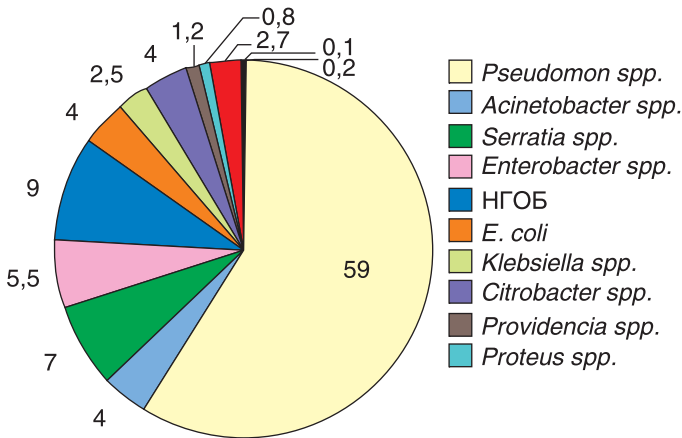


Рис. 5. Спектр госпитальных (грамотрицательных) микроорганизмов, выделенных из окружающей среды отделения реанимации, %

Согласно представленным данным, наибольшую угрозу для прооперированных пациентов представляет отделение реанимации (рис. 6), в

котором ежегодно отмечается стабильно высокий уровень контаминированности внешней среды и ИМН, что требует постоянной коррекции проводимых методов дезинфекции и других форм деконтаминации, в том числе организационных.

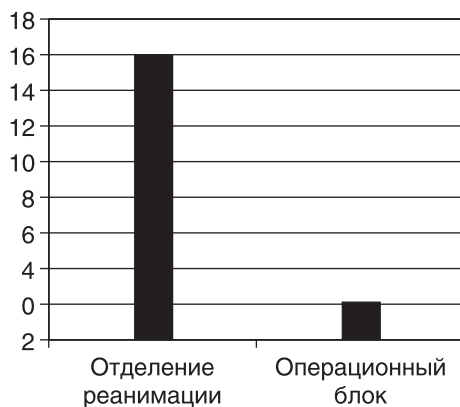


Рис. 6. Частота неудовлетворительных санитарно-микробиологических исследований в отделениях реанимации и операционного блока, %

Результаты сравнительного анализа, особенностей течения послеоперационного периода у групп пациентов с кардиотомной сердечной недостаточностью, в частности при использовании механической поддержки кровообращения, показали, что атрибутивным фактором тяжелого клинического течения, развития послеоперационной инфекции и летальности, ассоциированной с инфекцией, является состояние внешней среды, в которой находится прооперированный пациент. В частности, показано, что эпидемиологические факторы, такие как контаминированность неферментирующими микроорганизмами кожи и ИМН, используемых в диагностических и лечебных целях при ведении группы пациентов после трансплантации сердца, группы с ОТТС и МПК и групп кардиохирургических пациентов, ассоциируются с вероятностью развития ГСИ. Изучение и анализ ежегодно проводимых проспективных исследований подтвердили высокую степень вероятности контаминации открытых локусов и внутренних сред пациента госпитальными микроорганизмами с последующим развитием тяжелых форм послеоперационных ГСИ. Именно угроза бактериальной контаминации прооперированных пациентов в связи с использованием инвазивных диагностических и лечебных технологий является наиболее значимой в развитии ГСИ. Для любого хирургического стационара наиболее опасными в указанном плане являются отделения реанимации и интенсивной терапии. Анализ многолетних санитарно-микробиологических исследований показал, что прооперированный пациент

из операционной практически попадает в резервуар, где присутствуют все потенциальные возбудители внутрибольничных инфекций (рис. 7).

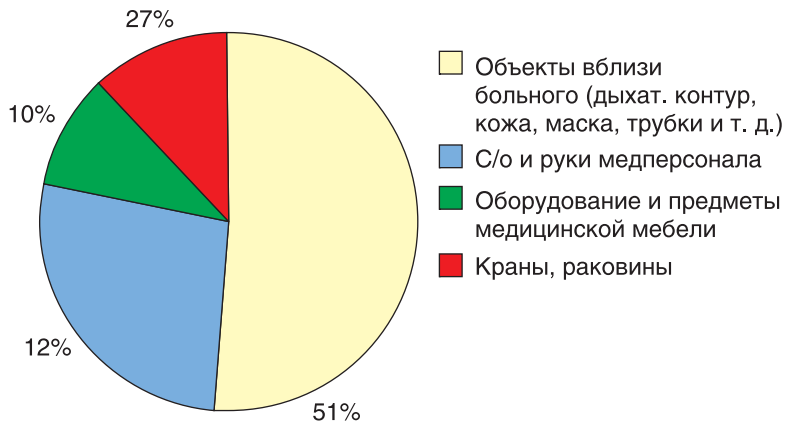


Рис. 7. Особенности распространения госпитальной флоры в ОРИТ

Соответственно выявляемым условиям риск развития ГСИ в отделении реанимации статистически значимо превосходит таковой в профильных отделениях ($p \leq 0,01$) (табл. 15).

Таблица 15

Частота развития ГСИ в отделении реанимации и профильных отделениях

Год	Общее кол-во ГСИ	ГСИ в отделении реанимации	ГСИ в профильных отделениях
2000	45	36 (80,0%)	9 (20,0%)
2001	95	33 (34,7%)	62 (65,3%)
2002	47	33 (70,2%)	14 (29,6%)
2003	39	28 (71,8%)	11 (28,2%)
2004	103	70 (67,9%)	33 (32,1%)
2005	93	60 (64,5%)	33 (35,5%)
2006	76	41 (53,9%)	35 (46,1%)
2007	39	29 (74,4%)	10 (25,6%)
2008	23	23 (100,0%)	0 (0,0%)
2009	28	26 (92,9%)	2 (7,1%)
Всего за 2000–2009 гг.	588	379 (64,5%)	209 (35,5%)

Результаты исследований показали, что не только вероятность развития послеоперационных инфекционных осложнений, но и тяжесть течения этих осложнений имеет четкую зависимость от эпидемиологических параметров (табл. 16).

Послеоперационные бактериальные инфекции, развитие которых имело место в отделении реанимации, сопровождались высоким риском отсутствия эффекта от проводимой терапии, и соответственно, высоким риском летального исхода. Причины контаминации крови и слизистых открытых локусов во всех случаях были связаны с диагностическими и лечебными процедурами, при проведении которых имеет место проникновение нозокомиальной флоры в организм пациента, минуя естественные защитные барьеры. Естественно, что характерное для условий современного стационара широкое использование диагностической и лечебной аппаратуры предопределяет возможность массивной контаминации пациента. Наиболее часто типичными путями инвазивной контаминации являются различного вида внутрисосудистые катетеры, дренажи, интубационные трубки, все виды имплантируемых устройств.

Таблица 16

**Тяжесть течения ГСИ, диагностированных
в отделении реанимации и профильных отделениях**

Год	Кол-во ГСИ	ТИ общий показатель (% от общего количества ГСИ)	ТИ в реанимации (% от общего показателя ТИ)	ТИ в профильных отделениях (% от общего показателя ТИ)
2000	45	22 (48,9)	22 (100,0)	0
2001	95	22 (23,2)	22 (100,0)	0
2002	47	13 (27,7)	12 (92,3)	1 (7,7)
2003	39	11 (28,2)	11 (100,0)	0
2004	103	30 (29,1)	29 (96,7)	1 (3,3)
2005	93	35 (37,6)	35 (100,0)	0
2006	76	24 (31,6)	22 (91,7)	2 (8,3)
2007	39	20 (51,3)	20 (100,0)	0
2008	23	11 (47,8)	11 (100,0)	0
2009	28	12 (42,9)	12	0
Всего за 2000–2009 гг.	588	200 (34,0)	196 (98,0)	4 (2,0)

Согласно полученным данным, наибольшую угрозу для стационара, как по частоте возникновения, так и по тяжести течения, представляют гнойно-септические инфекции, которые развиваются в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Отделение реанимации можно рассматривать как объективно существующую искусственно созданную нишу для госпитальных штаммов микроорганизмов, которые затем попадают в организм пациента. Первичная контаминация и последующая колонизация в зависимости от иммунобиологической реактивности пациента может заканчиваться развитием соответствующей нозологической формы ГСИ.

Как показали результаты собственных исследований, плохая обработка кожи пациента, некачественная обработка рук медицинского персонала, выбор неоптимального места для катетеризации, длительность использования катетеров и дренажей ассоциируются с развитием бактериемий, местных и сочетанных инфекций.

В связи с этим обеспечение эпидемиологической безопасности пациента является важнейшей составляющей организации работы стационаров, предназначенных для высокоспециализированной хирургической и трансплантологической помощи.

Собственный опыт позволяет утверждать, что организация эффективного эпидемиологического мониторинга в отделении реанимации, в частности особый мониторинг за распространением штаммов с повышенной резистентностью к антибиотикам, является обязательным для успешного сдерживания факторов агрессии и эффективно способствует снижению частоты развития послеоперационных ГСИ.

В процессе работы для отделений реанимации и профильных отделений стационара разрабатывались варианты программ эпидемиологического мониторинга. Схемы выполнения программ, реализуемых в настоящее время в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, включают различные сегменты. Среди них обязательными являются наблюдение за распространенностью гнойно-септических инфекций, видами и устойчивостью возбудителей к антибиотикам, анализ причин возникновения и внедрение современных протоколов профилактики ГСИ. Наш опыт показывает, что важными в вопросе снижения частоты развития послеоперационных ГСИ и профилактики перекрестного инфицирования становятся задачи учета и создания режима постоянного наблюдения за послеоперационным состоянием пациентов группы риска.

Заключение к разделу

Экология внешней среды отделений реанимации и интенсивной терапии определяет угрозу биологической агрессии и является важнейшим фактором, влияющим на уровень заболеваемости ГСИ после трансплантации и кардиохирургических операций, проводимых в условиях ИК. Гнойно-септические инфекции, развивающиеся у пациентов после трансплантации органов или после операций на открытом сердце, особенно при использовании механической поддержки кровообращения, вне зависимости от вида проведенной операции следует рассматривать как эколого-эпидемиологические зависимые патологические состояния, результат реализации допущенных нарушений санитарно-эпидемиологического режима. Учитывая основополагающий биологический принцип единства организма и среды его обитания, следует признать, что и в настоящее время соблюдение универсальных правил гигиены и санитарии

остается наиболее существенной составляющей эффективной стратегии предупреждения гнойно-септических инфекций бактериальной природы.

Немикробные факторы риска развития ГСИ

Среди факторов риска тяжести послеоперационного периода, риска развития гнойно-септических инфекций и летального исхода у пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля, на наш взгляд, значимой является группа немикробных факторов риска. Для анализа в качестве предикторов неблагоприятного прогноза нами были выбраны 12 параметров, объединенных в 3 группы: группу факторов дооперационного риска, интраоперационного риска и риска раннего (1–2 суток) послеоперационного периода. Были собраны, объединены и проанализированы соответствующие показатели всех пациентов кардиохирургического профиля, прооперированных в условиях искусственного кровообращения в течение последних 10 лет (табл. 17, 18).

Анализ данных, полученных при анализе значения отдельных факторов риска для клинической тяжести течения послеоперационного периода, проведенном с использованием различных статистических методов, в частности с использованием методов непараметрического анализа, показал, что статистически значимыми ($p \leq 0,05$) для прогноза тяжелого послеоперационного течения являются такие показатели, как длительность ИК, объем кровопотери, проведение реторакотомии, наличие операций на сердце в анамнезе, возраст старше 65 лет.

Углубленное изучение, проведенное с учетом результатов статистического анализа, позволило выработать рекомендации по прогнозированию и сформулировать признаки повышенного риска развития гнойно-септических инфекций. Данные, полученные при изучении факторов риска, показали, что особая значимость в аспекте возможности дооперационного прогнозирования принадлежит оценке стабильности гомеостаза по величине УСМ, как предиктора выраженности эндотоксикоза. При показателях УСМ, превышающих в дооперационном периоде верхний уровень нормы свыше 50–60%, риск развития послеоперационных ГСИ и вероятность неблагоприятного исхода значимо повышаются.

Для оценки прогноза в раннем послеоперационном периоде существенное значение имеет соматическое состояние пациентов. При этом определяющую роль в развитии тяжелых послеоперационных ГСИ играет формирование в первые сутки после операции полиорганной недостаточности (ПОН). Однако различия в частоте возникновения гнойно-септических инфекций в группах пациентов с наличием и отсутствием полиорганной недостаточности оказались статистически недостоверными ($p \geq 0,05$) (табл. 20). В то же время развитие ГСИ у пациентов на фоне ПОН, констатированной в течение первых суток после завершения операции, сопровождается формированием тяжелых инфекционных осложнений,

Таблица 17

Анализ факторов риска у пациентов с осложнениями послеоперационного периода

Год	Количество пациентов	Дооперационные факторы риска			Интра- и послеоперационные факторы риска			ПОН		
		≥65 лет	Бак. энд.	Хронич. очаг инфекции	Повторные операции	ИК ≥180 мин	Крово-потеря		Ретора-котомия	ИВЛ >1 дня
2000	56	10 (17,9)	6 (10,7)	7 (12,50)	13 (23,20)	26 (46,4)	30 (53,6)	22 (39,3)	40 (71,4)	34 (60,7)
2001	43	6 (14,0)	2 (4,7)	11 (25,6)	10 (23,3)	21 (48,9)	22 (51,2)	14 (32,6)	29 (67,4)	24 (55,8)
2002	38	14 (36,8)	6 (15,8)	4 (10,5)	9 (23,7)	19 (50,0)	21 (55,3)	10 (26,3)	18 (47,4)	22 (57,9)
2003	37	12 (32,4)	6 (16,2)	13 (35,1)	10 (27,0)	20 (54,1)	14 (37,8)	5 (13,5)	23 (62,2)	19 (51,4)
2004	49	20 (40,8)	2 (4,1)	15 (30,6)	13 (26,5)	24 (49,0)	27 (49,0)	7 (14,3)	33 (67,3)	33 (67,3)
2005	60	28 (46,6)	6 (10,0)	16 (26,7)	15 (25,0)	31 (51,7)	27 (45,0)	22 (36,7)	42 (70,0)	39 (65,0)
2006	51	24 (47,1)	8 (15,7)	23 (45,1)	12 (23,5)	24 (47,1)	28 (54,9)	14 (27,5)	31 (60,8)	32 (62,7)
2007	45	12 (26,7)	5 (11,1)	15 (33,3)	9 (20,0)	12 (26,7)	25 (55,6)	11 (24,4)	28 (62,2)	23 (51,1)
2008	45	11 (24,4)	8 (17,8)	14 (31,1)	12 (26,7)	26 (57,8)	18 (40,0)	9 (20,0)	18 (40,0)	21 (46,7)
2009	41	17 (41,5)	4 (9,8)	10 (24,4)	5 (12,2)	10 (24,4)	22 (53,7)	18 (43,9)	19 (46,3)	23 (56,1)
Всего за 2000–2009 гг.	465	154 (33,1)	53 (11,4)	128 (27,5)	108 (23,2)	213 (45,8)	243 (50,3)	132 (28,4)	281 (60,4)	270 (58,1)

Примечание. В скобках указан % от общего количества пациентов с осложнениями.

Таблица 18

Анализ факторов риска у пациентов с гладким послеоперационным течением

Год	Количество пациентов	Дооперационные факторы риска					Интра- и послеоперационные факторы риска					ПОН
		≥65 лет	Бак. энд.	Хронич. очаг инфекции	Повторные операции	ИК ≥180 мин	Крово-потеря	Регора-котомия	ИВЛ >1 дня			
2000	502	54 (10,8)	71 (14,1)	44 (8,8)	54 (10,8)	75 (14,9)	78 (15,5)	47 (9,4)	62 (12,4)	41 (8,2)		
2001	504	55 (10,9)	60 (11,9)	60 (11,9)	61 (12,1)	50 (9,9)	61 (12,1)	51 (10,1)	51 (10,1)	37 (7,3)		
2002	445	62 (13,9)	46 (10,3)	56 (12,6)	51 (11,5)	45 (10,1)	65 (14,6)	28 (6,3)	38 (8,5)	40		
2003	535	87 (16,3)	53 (9,9)	90 (16,8)	56 (10,5)	52 (9,7)	54 (10,1)	23 (4,3)	48 (9,0)	35 (6,5)		
2004	551	129 (23,4)	59 (10,7)	132 (24,0)	67 (12,2)	63 (11,4)	55 (10,0)	35 (6,4)	68 (12,3)	48 (8,7)		
2005	580	104 (17,9)	55 (9,5)	159 (27,4)	63 (10,9)	93 (16,0)	66 (11,4)	47 (8,1)	62 (10,7)	48 (8,3)		
2006	600	140 (23,3)	67 (11,2)	196 (32,7)	71 (11,8)	72 (12,0)	69 (11,5)	38 (6,3)	49 (8,2)	54 (9,0)		
2007	655	135 (20,6)	59 (9,0)	203 (31,0)	62 (9,5)	60 (9,2)	67 (10,2)	34 (5,2)	43 (6,6)	48 (7,3)		
2008	666	147 (22,1)	85 (12,8)	239 (35,9)	49 (7,4)	92 (13,8)	58 (8,7)	37 (5,6)	43 (6,5)	52 (7,8)		
2009	739	143 (19,4)	62 (8,4)	231 (31,3)	44 (6,0)	50 (6,8)	81 (11,0)	57 (7,7)	37 (5,0)	50 (6,8)		
Всего за 2000–2009 гг.	5777	1056 (18,3)	617 (10,7)	1410 (24,4)	578 (10,0)	652 (11,3)	654 (11,3)	39 (6,97)	501 (8,7)	453 (7,8)		

Примечание. В скобках указан % от общего числа пациентов с гладким послеоперационным течением.

рефрактерных к проводимой терапии. Как показали наши исследования, для ГСИ таких пациентов характерны полимикробная этиология и быстрое развитие генерализованного процесса. Мониторинг лабораторных показателей у таких пациентов свидетельствует о снижении иммунологической реактивности и прогрессировании эндогенной интоксикации.

Таблица 19

**Частота возникновения послеоперационных инфекций
у кардиохирургических пациентов с полиорганной
недостаточностью и без таковой**

Год	Количество	ГСИ	ГСИ на фоне ПОН	ГСИ без ПОН
2000	502	45 (9,0%)	28 (62,2%)	17 (37,8%)
2001	504	95 (18,8%)	30 (31,6%)	65 (68,4%)
2002	445	47 (10,6%)	18 (38,3%)	29 (64,4%)
2003	535	39 (7,3%)	23 (59,0%)	16 (41,0%)
2004	551	10 (18,7%)	42 (40,8%)	61 (59,2%)
2005	580	93 (16,1%)	38 (40,9%)	55 (59,1%)
2006	600	76 (12,7%)	35 (46,1%)	41 (53,9%)
2007	655	39 (6,0%)	25 (64,1%)	14 (35,9%)
2008	666	23 (3,5%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)
2009	739	28 (3,8%)	23 (82,1%)	5 (17,9%)
Всего за 2000–2009 гг.	5777	588 (10,2%)	281 (47,8%)	307 (52,2%)

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о различиях в тяжести, и соответственно, возможности проведения эффективного лечения ГСИ у этих групп пациентов. У больных с исходной полиорганной недостаточностью тяжесть развивающихся гнойно-септических инфекций превышает аналогичный показатель группы пациентов с ГСИ, развитие которых происходило на фоне относительно стабильного соматического состояния.

О существенных различиях в тяжести течения послеоперационной инфекции у выделенных групп пациентов свидетельствуют следующие данные, представленные в табл. 20.

Таблица 20

**Тяжесть ГСИ в зависимости от соматического
состояния пациентов**

Год	Общее число операций	Число ГСИ (% от числа операций)	Летальность, ассоцииро- ванная с ГСИ (%)	Летальность в группах пациентов с ГСИ	
				ГСИ на фоне ПОН (%)	ГСИ без ПОН (%)
2000	502	45/502 (9,0)	22/45 (48,9)	22/28 (78,6)	0/17 (0,0)
2001	504	95/504 (18,8)	22/95 (23,2)	21/30 (70,0)	1/65 (1,5)
2002	445	47/445 (10,6)	13/47 (27,7)	12/18 (66,7)	1/29 (3,4)
2003	535	39/535 (7,3)	11/39 (28,2)	10/23 (43,5)	1/16 (6,3)
2004	551	103/551 (18,7)	30/103 (29,1)	28/42 (66,7)	2/61 (3,3)
2005	580	93/580 (16,1)	35/93 (37,6)	31/38 (81,6)	4/55 (7,3)
2006	600	76/600 (12,7)	24/76 (31,6)	23/35 (65,7)	1/41 (2,4)
2007	655	39/655 (6,0)	20/39 (51,3)	18/25 (72,0)	1/14 (7,1)
2008	666	23/666 (3,5)	11/23 (47,8)	10/19 (52,6)	2/14 (14,3)
2009	739	28/739 (3,8)	12/28 (42,9)	12/23 (52,2)	0/5 (0,0)
Всего за 2000– 2009 гг.	5777	588/5777 (10,2)	200/588 (34,0)	187/281 (66,5)	13/307 (4,2)

Как следует из полученных результатов, летальность, ассоциированная с ГСИ, составляет 34%, в то время как тяжесть послеоперационных ГСИ, развившихся у пациентов на фоне ПОН, по показателю летальности достигает 66,5%. Значение показателя тяжести послеоперационных ГСИ, развившихся у пациентов без признаков полиорганной дисфункции, на фоне стабильного соматического состояния, значительно ниже ($p \leq 0,01$) и составляет 4,2%.

Известно, что сама по себе дисфункция жизненно важных органов, имеющая место в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов, значительно ухудшает прогноз их реабилитации. Присоединение инфекции, как показывают приведенные данные, усугубляет положение (табл. 21).

Таблица 21

Тяжесть ПОН в зависимости от присоединения ГСИ

Год	Число случаев ПОН (% от числа операций)	Число случаев летальности/число случаев ПОН (%)	Летальность в группах пациентов с ПОН	
			ПОН с ГСИ (%)	ПОН без ГСИ (%)
2000	41/502 (8,2)	34/41 (82,9)	22/28 (78,6)	12/13 (92,3)
2001	37/504 (7,3)	24/37 (64,9)	21/30 (70,0)	3/7 (42,9)
2002	40/445 (9,0)	22/40 (55,0)	12/18 (66,7)	10/22 (45,5)
2003	35/535 (6,5)	19/35 (54,3)	10/23 (43,5)	9/12 (75,0)
2004	48/551 (8,7)	33/48 (68,8)	28/42 (66,7)	5/6 (83,3)
2005	48/580 (8,3)	39/48 (81,3)	31/38 (81,6)	8/10 (80,0)
2006	54/600 (9,0)	32/54 (59,3)	23/35 (65,7)	9/19 (47,4)
2007	48/655 (7,3)	23/48 (47,9)	18/25 (72,0)	5/23 (21,7)
2008	52/666 (7,8)	21/52 (40,4)	10/19 (52,6)	11/33 (33,3)
2009	50/739 (6,8)	23/50 (46,0)	12/23 (52,2)	11/27 (40,7)
Всего за 2000–2009 гг.	453/5777 (7,8)	270/453 (59,6)	187/281 (66,5)	83/172 (48,3)

Заключение к разделу

Результаты изучения этиопатогенеза ГСИ у пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля свидетельствуют о том, что тяжелые виды послеоперационных инфекционных осложнений бактериальной природы формируются прежде всего у пациентов с выраженной органно-системной недостаточностью на фоне синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции. В связи с технологическими особенностями, касающимися проведения операций, с исходной соматической тяжестью оперируемых пациентов, часть из которых ранее считалась неоперабельной, в связи с новыми технологиями послеоперационного ведения больных дальнейшему осмыслению подлежат вопросы ключевой роли микроорганизмов в развитии

послеоперационных ГСИ, а также вопросы валидности общепринятых факторов риска. Не вызывает сомнений, что полученные данные следует рассматривать как значимые аргументы в пользу необходимости реформирования основных положений стратегии и тактики предупреждения ГСИ у пациентов после проведения высокотехнологичных кардиохирургических операций.

Возможности использования биологических препаратов в профилактике послеоперационных ГСИ

Актуальность разработки направления, предусматривающего использование биологических препаратов для предупреждения ГСИ, прежде всего связана с двумя проблемами, а именно: проблемой нежелательных эффектов, развитие которых, как правило, сопровождает назначаемые курсы профилактики и терапии антибиотиками, а также проблемой зависимости реализации потенциальной угрозы развития ГСИ от витальных возможностей пациента, в частности сохранности его микробиоты.

На современном этапе риск развития нежелательных реакций на лекарственные препараты является серьезнейшей медицинской проблемой. Известно, что нежелательные реакции могут явиться причиной продленной госпитализации, инвалидности и летальности. В США от подобных реакций умирают ежегодно 160 000 больных (Кукес В.Г., 2008 г.). Среди наиболее известных неблагоприятных эффектов антибиотиков описаны токсические и аллергические реакции, развитие дисбиозов, вплоть до некротических колитов, снижение иммунитета и другие клинически значимые осложнения. Важной проблемой, связанной с неконтролируемым использованием антибиотиков, является проблема возрастающего селективного прессинга, который приводит к неуправляемому росту резистентности госпитальных штаммов к антибиотикам.

В связи с указанными проблемами, а также учитывая, что затраты на антибактериальную терапию, как правило, составляют ощутимую долю бюджета клинического учреждения, особую актуальность приобретают поиски альтернативных препаратов для профилактики и лечения инфекционных осложнений в хирургии. Особый интерес представляют пробиотики – препараты из живых бактерий. Основные механизмы действия пробиотиков включают конкурентное микробное взаимодействие, продукцию антибактериальных метаболитов, изменение состояния слизистой кишечника и модуляцию иммунного ответа.

Назначение хирургическим больным пробиотиков позволяет уменьшить отрицательное воздействие антибиотиков. В последние годы в Рос-

сии стали применять зарубежные и отечественные биопрепараты на основе споровых бактерий.

Наше внимание привлек российский препарат «Споробактерин» (штамм *B. subtilis* 534). В результате комплексного исследования безопасности показано, что пробиотический препарат «Споробактерин» жидкий соответствует требованиям безопасности, предъявляемым медицинским иммунобиологическим препаратам, предназначенным для клинического применения, по показателям общей, острой и хронической токсичности, токсигенности, вирулентности.

С 1997 года препарат зарегистрирован в РФ и разрешен для клинического использования в различных областях медицины, в том числе для лечения хирургической патологии.

Результаты экспериментального изучения антагонистической активности пробиотического препарата «Споробактерин» (штамм *B. subtilis* 534) в отношении штаммов госпитальной флоры, выделенной из клинических изолятов пациентов кардиохирургического профиля, представлены в табл. 22. Учитывая высокую антагонистическую активность споробактерина в отношении устойчивых к антибиотикам нозокомиальных штаммов микроорганизмов, данные о безопасности, а также сертификацию препарата и утвержденный перечень нозологий, при которых препарат рекомендован для применения, были разработаны варианты схемы использования споробактерина в послеоперационном периоде у пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля.

К настоящему времени, начиная с 2006 года, эффективность профилактической схемы применения бациллярного пробиотического препарата для предупреждения послеоперационных гнойно-септических осложнений показана на примере использования споробактерина более чем у 300 пациентов.

Как показали результаты четырехлетних исследований, положительная клиническая динамика отмечена у всех пациентов после операций на открытом сердце, включая реципиентов донорского сердца и печени, прошедших курс споробактерина, согласно принятой схеме. Положительный эффект отмечен также и у 129 кардиохирургических пациентов, при которых курс назначался после безуспешной, иногда длительной антибактериальной терапии на фоне повышенной температуры, лабораторных показателей активности воспаления, бактериемии или иных клинико-лабораторных показателей неблагоприятного послеоперационного течения послеоперационного периода. Критерии оценки групп пациентов, получавших споробактерин, и пациентов, прошедших курс традиционной антибиотикотерапии, представлены в табл. 23 и 24.

Таблица 22

**Характеристика антагонистической активности
споробактерина по отношению к госпитальным штаммам
микробиоорганизмов**

Материал	Всего	Gr+	AA, ср (мм)	Количество Gr+ штаммов, чувствительных к споробактерину (ВЧ-СЧ-НЧ*), шт (%)		Gr-	AA, ср (мм)	Количество Gr+ штаммов, чувствительных к споробактерину (ВЧ-СЧ-НЧ*), шт (%)			
				ВЧ	СЧ			ВЧ	СЧ	НЧ	
Кровь	60	47	15,33 ± 3,8	8 (17,0)	22 (46,8)	17 (35,2)	13	1,2	0 (0)	1 (7,7)	12 (92,3)
Рана	41	33	15,27 ± 3,2	5 (15,1)	17 (51,2)	11 (33,3)	8	0	0 (0)	0 (0)	8 (100)
Моча	37	20	12,51 ± 3,3	2 (10,0)	13 (65)	5 (27,8)	17	3,2	0 (0)	6 (35,3)	11 (64,7)
Трахеальный катетер	25	6	17,17 ± 2,4	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)	19	1,9	0 (0)	3 (15,8)	16 (84,2)
Подключичный катетер	28	22	11,88 ± 1,6	2 (9,1)	14 (63,6)	6 (27,3)	6	0	0 (0)	0 (0)	6 (100)
Плевральная жидкость	9	8	15,72 ± 3,2	3 (37,5)	4 (50)	1 (12,5)	1	0	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Жидкость брюшной полости	6	4	19,44 ± 1,4	2 (50)	1 (25)	1 (25)	2	0	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Операционный материал	25	18	14,15 ± 5,1	6 (33,3)	9 (50)	3 (16,7)	7	9,1 ± 2,1	0 (0)	4 (40)	3 (60)
Внутрисосудистый катетер	6	4	9,17 ± 1,9	0 (0)	3 (75)	1 (25)	2	0	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Дренаж	3	1	21,67 ± 3,3	1 (100)	0 (0)	0 (0)	2	2,9	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Перфузаты	4	2	11,67 ± 1,1	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2	13,1 ± 1,1	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Фурункул	2	2	25,4 ± 7,0	1 (50)	1 (50)	0 (0)					
Смыв электрода	2	2	0	0 (0)	0 (0)	2 (100)					

Примечание. *ВЧ – высокая чувствительность, СЧ – средняя чувствительность, НЧ – низкая чувствительность.

Таблица 23

**Особенности послеоперационного периода
в сравниваемых группах пациентов**

Группы	Количество пациентов в группе	Наличие бактериемии	Длительность получения антибиотиков (дни)	Стоимость антибактериальной терапии (относительные ед.)
Основная	138	Нет	1	1
Сравнения	138	15 (10,9%)	9,7	9

Примечание. Пациенты основной группы получали антибиотики только в период пребывания в отделении реанимации. Пациенты группы сравнения получали традиционный курс внутривенной терапии антибиотиками.

Таблица 24

**Сравнение особенностей использования антибиотиков
в послеоперационном периоде**

Группы	Количество пациентов в группе	Антибиотики		
		Смена ранее назначенных антибиотиков	Количество пациентов, получающих ПРАБ (%)	Длительность получения ПРАБ (дни)
Основная	138	Нет	Нет	Нет
Сравнения	138	65 (47,1%)	17 (12,3%)	8,4

Примечание. ПРАБ – тиенам, меронем, ванкомицин, зивокс.

Разработка системы эпидемиологического мониторинга для стационаров кардиохирургического профиля

Система научно обоснованной стратегии и тактики эпидемиологического надзора является необходимым сегментом работы трансплантологических клиник и стационаров, осуществляющих высокотехнологичные операции кардиохирургического профиля. Важным аспектом адекватной работы системы, направленной на предупреждение и контроль ГСИ у пациентов, оперированных в условиях ИК, является использование компьютерных технологий, и в частности функционирование специализированной информационной базы.

Созданная и действующая в ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России система эпидемиологического мониторинга предполагает в качестве обязательных структурных элементов наряду с информационной базой наличие индивидуальных карт на каждого госпитализированного пациента. Формат карты включает лист бактериологического исследования, в котором на постоянной основе фиксируются необходимые клинко-эпидемиологические данные (температура, соматическое состояние, использование инвазивных лечеб-

но-диагностических технологий и методов и др.). Специальный портал результатов бактериологических исследований включает результаты исследований всех видов клинических субстратов. Для реципиентов сердца и других жизненно важных органов, кроме указанных, включаются данные санитарно-бактериологического обследования кожных покровов пациента, поверхностей изделий медицинского назначения, рук и спецодежды ухаживающего персонала. В специально созданную компьютерную программу вносятся данные по биологическим свойствам микрофлоры клинических изолятов. Кроме данных по идентификации бактериальной культуры, особенностям роста высеваемой флоры, наличию в образце моно- или ассоциированных культур, одновременно фиксируются эпидемиологические данные: место пребывания больного на момент забора крови, наличие фебрильной температуры, данные о наличии немикробных факторов риска. Информационная база включает также отдельную программу факторов риска развития ГСИ, которая содержит данные каждого пациента. Всего на каждого пациента на проспективной основе вносятся в таблицу и подлежат анализу 23 параметра (табл. 25, 26).

Таблица 25

Фрагмент индивидуальной карты эпидемиологического мониторинга послеоперационного периода пациента кардиохирургического профиля

Факторы риска										ПИО/ ЭЛИ	
Дооперационные			Интраоперационные				Послеоперационные				
Инфекция	Анамнез (Сах. диабет, щит. железа)	Повторные операции	Длительность ИК	Кровопотеря	Реторакотомия	Механическая поддержка кровообращения	Длительность ИВК	Респираторный дистресс-синдром	ПОН	Энцефалопатия	Исход госпитального периода, длительность п/о койко-дня, длительность антибиотико- терапии
Ф. И. О.			Отде- ление	Хирург			Дата операции		Наименование операции		
1-я неделя			2-я неделя				3-я неделя			4-я неделя	
Результаты лабораторных исследований:											

Кроме того, все данные бактериологических исследований клинического материала вносят в принятую в России компьютерную программу (Скала). Статистическая обработка информации компьютерных баз осуществляется с необходимой периодичностью в заданных аспектах. Таким образом, доступными для анализа в реальном времени являются данные по спектру флоры, выделяемой из клинических субстратов и внешней среды стационара, данные по чувствительности микрофлоры к антибиотикам и фагам. При этом панель для оценки активности антибиотиков включает 20–30 наименований, охватывая не только антибиотики, имеющиеся в стационаре, но и представителей практически всех групп антибиотиков, зарегистрированных в РФ. Кроме того, оценивается чувствительность выделенных культур к выпускаемым в России фагам. Обработка компьютерных данных, получаемых при санитарно-микробиологических и эпидемиологических исследованиях, дает возможность выявления значимости резервуаров госпитальной флоры и используемых методов их деконтаминации.

Таблица 26

Лист бактериологического обследования пациента

Субстраты	Даты						
Кровь							
Раны							
Моча							
Трахея							
Внутрисосудистые катетеры							
Внутриполостные жидкости (плевральные жидкости)							
Зев, нос, мокрота							
Пролежень							
Операционный материал							
Перфузаты							
Прочее							

Результаты работы, связанной с решением научно-практических вопросов создания эффективного эпидемиологического мониторинга в стационаре, показали, что особую значимость и целесообразность для снижения ГСИ имеет практика использования индивидуальных карт

пациентов. Индивидуальная карта, которая заводится на каждого кардиохирургического пациента, поступающего для проведения операции на открытом сердце, исторически была первой информационной формой, эффективность внедрения которой для целей эпидемиологического мониторинга подтверждена практикой многолетней работы. В карте заполняются графы, которые включают данные о наличии контролируемых факторов риска. В течение всего госпитального периода ежедневно в карте фиксируется температура пациента и назначаемые антибиотики (наименование, дозы и режим введения), результаты проводимых клинико-микробиологических исследований, в том числе и санитарно-микробиологических исследований. Таким образом, индивидуальная карта содержит на каждый момент времени информацию, необходимую для принятия обоснованных решений по стратегии и тактике ведения пациента, в частности необходимость проведения дополнительных и целенаправленных клинических и лабораторных исследований, выборе и проведении мероприятий по профилактике ГСИ, коррекции антибактериальной терапии.

Действенным средством решения вопросов эпидемиологического мониторинга является ежедневно проводимый целенаправленный отбор и мониторинг субъектов и объектов, находящихся на данный момент в так называемой горячей зоне или зоне повышенного риска ГСИ. К критериям отбора пациентов относятся: повышение температуры тела выше 37,4 °С; получение результатов положительных высевов из любых клинических субстратов пациента, повышенные лабораторные показатели активности воспаления, уровня средних молекул, прокальцитонина, пребывание прооперированных пациентов в отделении реанимации более суток.

Разработанная и обычно используемая тактика работы с пациентами группы повышенной контаминации и риска развития ГСИ включает активное посещение пациента, консультацию с лечащим врачом, анализ используемой антибактериальной и противовоспалительной терапии, назначения с целью уточнения диагноза, клинико-лабораторных анализов, включая бактериологические. При необходимости по принятой в стационаре схеме проводят санитарно-эпидемиологическое обследование. Существенной особенностью, позволяющей повысить информативность бактериологического исследования крови, является организация круглосуточной доступности термостата для флаконов с пробами крови, что определяет реальную возможность взятия крови для бактериологического исследования на момент повышения температуры, не ограничиваясь утренним, так называемым плановым, анализом.

Наш опыт показывает важность работы в стационаре системы эпидемиологического мониторинга. При этом схемы и правила функционирования системы эпидемиологического мониторинга должны разра-

батываться с учетом особенностей профиля стационара, особенностей хирургических операций и контингента больных, специфики используемых диагностических и лечебных технологий, особенностей спектра и чувствительности к антибиотикам госпитальной флоры. Поддержание системы эпидемиологического мониторинга является основой для создания в стационаре контролируемых условий, обеспечивающих в течение госпитального периода эффективность предупреждения, а также снижения уровня послеоперационных ГСИ бактериальной природы у пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля.

Результаты проведенной работы позволяют сделать заключение, что на современном этапе принцип решения проблемы предупреждения послеоперационных ГСИ в трансплантологии и кардиохирургии нуждается в реформировании. Нестандартного решения требуют вопросы, относящиеся к трем основным блокам, определяющим факторы риска развития послеоперационных ГСИ. Первый включает факторы, характеризующие особенности поддержания и обеспечения соматического состояния пациента на различных этапах госпитального периода. Второй блок объединяет факторы, определяющие эпидемиологическую опасность госпитальной флоры и неблагоприятной экологии внешней среды, определяющей возможность массивной контаминации внутренних сред организма в процессе пребывания пациентов в отделении реанимации при использовании диагностической и лечебной аппаратуры, а также различных предметов медицинского назначения, непосредственно контактирующих со слизистыми оболочками и кожными покровами пациента. Третий блок определяется факторами, зависящими от реальной эффективности и адекватности используемых в стационарах программ и схем эпидемиологического мониторинга, противоэпидемических и лечебных мероприятий, предназначенных для создания условий предупреждения ГСИ послеоперационного периода для каждого конкретного пациента. Не вызывает сомнения, что решение проблем эпидемиологии и профилактики ГСИ в кардиохирургии и трансплантологии связано с возможностями использования принципов системного подхода, что обеспечит интеграцию возможностей в различных аспектах решения проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения послеоперационных гнойно-септических инфекций в стационарах трансплантологического и кардиохирургического профиля составляет 5–20% от общего количества операций, проведенных в условиях искусственного кровообращения. Показатели частоты возникновения гнойно-септических инфекций бактериальной природы

на госпитальном этапе не отличаются у кардиохирургических пациентов и реципиентов донорского сердца.

2. Послеоперационные гнойно-септические инфекции у пациентов, оперированных на открытом сердце, вызываются госпитальными полиантибиотикорезистентными штаммами условно-патогенной микрофлоры. В спектре возбудителей гнойно-септических инфекций госпитального этапа превалирует грамположительная кокковая флора (60–80%), основная часть которой представлена коагулазоотрицательными стафилококками.

3. Особенности клинического течения и прогноз гнойно-септических инфекций зависят от вида и биологических свойств возбудителя, чувствительности к антибиотикам, локализации инфекта и нозологической формы ГСИ. Наиболее тяжелое клиническое течение имеют осложнения, в качестве этиологического фактора которых выступают представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов.

4. Основными клиническими формами послеоперационных ГСИ у пациентов кардиохирургического профиля являются бактериемии (инфекции кровотока) – 49,5%, вентиляторзависимые легочные осложнения – 18,7%, раневая инфекция – 3,5%, сочетанные формы инфекции – 28,3%. Летальность кардиохирургических пациентов, ассоциированная с ГСИ, за анализируемый период составила 50–70%.

5. Факторами риска развития ГСИ у пациентов кардиохирургического профиля являются дооперационные (возраст старше 65 лет, повторные операции в анамнезе, наличие сопутствующих заболеваний), интраоперационные (длительность ИК, кровопотеря, реторокотомия) и факторы риска послеоперационного периода (развитие полиорганной недостаточности, продленная искусственная вентиляция легких, использование интракорпоральных диагностических и лечебных технологий).

6. Оценка состояния метаболического гомеостаза пациентов до операции по уровню средних молекул с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать тяжесть течения послеоперационного периода кардиохирургических больных, в частности риск развития полиорганной недостаточности, ГСИ и летального исхода.

7. Высокая технологичность и инвазивность методов лечения кардиохирургических пациентов, их параметры и длительность времени неблагоприятного воздействия определяют частоту возникновения и специфику развития ГСИ. Гнойно-септические инфекции, развивающиеся на фоне использования устройств механической поддержки кровообращения, отличаются тяжестью клинического течения и высоким риском неблагоприятного исхода.

8. Тяжелые гнойно-септические инфекции у кардиохирургических пациентов ассоциируются с проведением искусственной вентиляции легких, которая при длительности экспозиции более суток сопровождается

колонизацией верхних дыхательных путей, а затем всего бронхоальвеолярного дерева неферментирующей грамотрицательной госпитальной флорой и антибиотикоустойчивыми штаммами *Ps. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*

9. Использование инвазивных процедур и методов, диагностических и лечебных технологий, связанных с длительным применением внутрисосудистых катетеров, дренажей, других элементов, учитывая риск внесения внутрибольничной микрофлоры во внутренние среды организма пациентов, требует постоянного специального санитарно-микробиологического мониторинга.

10. Комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения гнойно-септических инфекций в стационаре трансплантологического и кардиохирургического профиля, должен включать выделение, начиная с дооперационного периода, категорий пациентов с факторами риска возникновения ГСИ. Индивидуализированные программы ведения пациентов групп риска позволяют эффективно использовать арсенал антиинфекционных методов и средств для предупреждения вероятности инфицирования, реинфицирования, а также предупреждения развития тяжелых форм ГСИ.

11. Результаты проведения серии экспериментальных исследований показали высокую антагонистическую активность пробиотика «Споробактерин» (штамм *B. subtilis* 534) к различным представителям условно-патогенной флоры. Доказана высокая антагонистическая активность *B. subtilis* 534 в отношении устойчивых к антибиотикам штаммов грамположительной и грамотрицательной флоры. Клиническое применение пробиотического препарата в послеоперационном периоде пациентов трансплантологического и кардиохирургического профиля показало высокую эпидемиологическую и экономическую эффективность разработанной схемы для предупреждения послеоперационных ГСИ.

12. Преимущества и эффективность разработанной системы научно обоснованной стратегии и тактики эпидемиологического надзора и организации антиинфекционного режима для профилактики послеоперационных гнойно-септических инфекций в кардиохирургии высоких технологий доказаны результатами, полученными в ФНЦТИО в течение последних 15 лет, что позволило существенно уменьшить количество послеоперационных ГСИ и летальности, ассоциированной с инфекцией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В проблеме снижения рисков развития послеоперационных ГСИ особое значение имеет внедрение в практику работы кардиохирургического стационара системы научно обоснованной стратегии и тактики эпидемио-

логического надзора, выполнение разработанных схем, путей и способов организации антиинфекционного режима, что предполагает проведение ежедневного мониторинга актуальных параметров состояния пациента и окружающей среды, и соответственно, принятия своевременных и адекватных решений.

Необходимый объем и перечень мероприятий системы эпидемиологического надзора должен включать рутинно проводимый мониторинг госпитальной флоры с выделением в качестве объекта особого внимания штаммов с множественной резистентностью к используемым антибиотикам, анализ адекватности выбора и схем применения антибиотиков. Важным является постоянный мониторинг факторов передачи возбудителей ВБИ, которые определяют реальность контаминации госпитальными микроорганизмами поверхностей ран, слизистых и внутренних сред организма. Важна система постоянного индивидуализированного контроля пациентов, относимых к группам риска, особой настороженности среди которых требуют реципиенты донорских органов. Пациенты этих групп в течение всего послеоперационного периода должны находиться в условиях строгого соблюдения норм противоэпидемического режима, предполагающего обеспечение условий эпидемиологической безопасности всех контролируемых параметров, включая состояние воздушной среды.

Неотлагательными мерами, способствующими снижению частоты и тяжести послеоперационных ГСИ, являются:

- стратификация по риску развития гнойно-септических инфекций пациентов в дооперационном и послеоперационном периоде;
- осуществление системы клиничко- и санитарно-микробиологического мониторинга в отделениях реанимации и интенсивной терапии, отделениях трансплантологического и кардиохирургического профиля с учетом особых условий, создаваемых присутствием в контролируемых отделениях пациентов групп риска;
- контролируемое использование инвазивных технологий с позиций снижения риска колонизации и последующего инфицирования пациентов;
- максимально возможное сокращение длительности использования инвазивных лечебно-диагностических технологий и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- коррекция нарушений биоценоза собственной микробиоты пациентов группы риска;
- использование компьютерных технологий учета нозологических форм послеоперационных ГСИ, особенностей спектра выделенных возбудителей, оценки характера и уровня устойчивости госпитальной флоры к антибиотикам;
- создание формализованной базы данных всех пациентов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации: статей в центральных рецензируемых журналах, патентов, авторских свидетельств на изобретения, глав в монографиях и методических рекомендаций

1. *Габриэлян Н.И., Арапова О.И., Башкина Л.Б. и др.* Особенности биологической активности ишемизированной ткани печени // Вопросы медицинской химии. – 1980. – № 3. – С. 17–21.
2. *Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А.* Новые подходы к оценке эффективности методов внепеченочного очищения крови // Советская медицина. – 1980. – № 10. – С. 51–55.
3. *Габриэлян Н.И., Шумаков В.И., Щербанева О.И. и др.* Изучение токсической активности крови у больных с уреемией // Терапевтический архив. – 1980. – № 4. – С. 82–85.
4. *Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.И. и др.* Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови нефрологических больных // Клиническая медицина. – 1981. – № 10. – С. 38–43.
5. *Габриэлян Н.И., Шумаков В.И., Дмитриев А.А., Щербанева О.И.* Гемосорбция и изменение некоторых показателей гомеостаза плазмы крови больных иммунозависимыми заболеваниями // Терапевтический архив. – 1982. – № 6. – С. 72–76.
6. *Габриэлян Н.И., Шумаков В.И., Егорова Т.И. и др.* Особенности состава плазменных компонентов у больных инфарктом миокарда // Советская медицина. – 1982. – № 6. – С. 41–44.
7. *Габриэлян Н.И., Коновалов Г.А., Дмитриев Л.А. и др.* Прогностическая значимость некоторых лабораторных показателей у больных с острой почечной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – № 1. – С. 48–51.
8. *Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Жигалин В.Н. и др.* Определение средних молекул у больных в условиях гемодиализной терапии // Терапевтический архив. – 1983. – № 11 – С. 107–111.
9. *Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Щербанова О.И. и др.* Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии // Терапевтический архив. – 1983. – № 6 – С. 76–80.
10. *Габриэлян Н.И., Липатова В.И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 138–140.
11. *Габриэлян Н.И., Шумаков В.И., Дмитриев А.А. и др.* Гемосорбция в комплексной терапии осложненных форм острого инфаркта миокарда // Анестезиология и реаниматология. – 1983. – № 4. – С. 38–42.
12. *Габриэлян Н.И., Закс И.П.* Токсическая активность плазмы крови в раннем постреанимационном периоде // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – № 5. – С. 545–549.

13. **Габриэлян Н.И., Гулин В.И.** Средние молекулы как уремиические токсины (состояние вопроса) // Лабораторное дело. – 1985. – № 3. – С. 145–151.
14. **Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Савостьянова О.А. и др.** Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – № 1. – С. 35–38.
15. **Габриэлян Н.И., Шаранова И.Я., Короткий И.Г.** Уровень средних молекул у больных с псориазом // Советская медицина. – 1985. – № 4. – С. 38–41.
16. **Габриэлян Н.И., Чекалина К.И., Оськина В.И. и др.** Клинико-лабораторная оценка интоксикационного синдрома при гнойном менингите и менингоэнцефалите // Клиническая медицина. – 1986. – № 3. – С. 41–44.
17. **Гордеева Н.П., Иванова И.И., Соловьева И.И., Савостьянова О.А., Габриэлян Н.И.** Способ количественного определения степени интоксикации у детей с хирургическими гнойными заболеваниями // Хирургия. – 1986. – № 8. – С. 27–30.
18. **Малеев В.В., Чекалина К.И., Оськина В.В., Габриэлян Н.И.** Клинико-лабораторная характеристика интоксикационного синдрома у больных острой дизентерией и пищевой токсикоинфекцией // Лабораторное дело. – 1986. – № 9. – С. 570–572.
19. **Владыко А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Габриэлян Н.И.** Средние молекулы и проблемы эндогенной интоксикации при критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 1987. – № 2. – С. 37–42.
20. **Габриэлян Н.И., Оськина В.И., Чекалина К.И., Малеев В.В.** Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах // Лабораторное дело. – 1987. – № 2. – С. 23–26.
21. **Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А.** Ориентировочный тест для диагностики гнойно-септических процессов // Лабораторное дело. – 1987. – № 2. – С. 79–80.
22. **Долгин М.Р., Слуцкий И.М., Левицкий Э.Р., Габриэлян Н.И., Поддубная Л.П.** Диагностическая ценность клиренса средних молекул при острых воспалительных заболеваниях органов мочеполовой системы // Урология и нефрология. – 1987. – № 4. – С. 17–20.
23. **Долецкий С.Я., Габриэлян Н.И., Назарова Н.Б. и др.** Ранняя диагностика сепсиса у детей первых двух месяцев жизни и контроль эффективности его лечения // Педиатрия. – 1987. – № 1. – С. 48–53.
24. **Иванова М.Н., Соловьева Е.И., Гордеева И.П., Габриэлян Н.И.** К возможности диагностики септических состояний у новорожденных // Вестник хирургии. – 1987. – № 10. – С. 75.
25. **Иванова М.Н., Соловьева Е.И., Гордеева И.П., Габриэлян Н.И.** Диагностика септических состояний и степени интоксикаций у детей с гнойно-септическими заболеваниями по уровню СМС в сыворотке крови // Хирургия. – 1987. – № 8. – С. 148–152.
26. **Малеев В.В., Кабальнова Т.А., Габриэлян Н.И., Чекалина К.И.** Показатели азотистого метаболизма при оценке интоксикационного синдрома при пищевых токсикоинфекциях // Врачебное дело. – 1987. – № 9 – С. 110–113.

27. *Промыслов М.Ш., Левченко Л.И., Габриэлян Н.И. и др.* Средние молекулы в оценке тяжести состояния нейрохирургических больных // Вопросы нейрохирургии. – 1987. – № 2. – С. 15–20.
28. *Чекалин К.И., Малеев В.В., Бродов Л.Е., Голохвастова Л.Е., Габриэлян Н.И. и др.* Оценка эффективности оральной регидрационной терапии при пищевых токсикоинфекциях // Советская медицина. – 1987. – № 8. – С. 88–90.
29. *Габриэлян Н.И., Закс И.О., Савостьянова О.А.* Использование УФ-спектрометрии в диагностике септических осложнений при множественной травме // Анестезиология и реаниматология. – 1988. – № 4. – С. 59–61.
30. *Смирнов С.В., Габриэлян Н.И., Игнатов С.В., Белоцерковская О.И.* Эндотоксемия и критерии ее объективизации у больных с ожогами // Клиническая медицина – 1989. – № 5. – С. 128–131.
31. *Пирадов М.А., Габриэлян Н.И., Левченко Н.И. и др.* Эндогенная интоксикация при острых нарушениях мозгового кровообращения // Невропатология и психиатрия. – 1990. – № 7. – С. 16–19.
32. *Пирадов М.А., Левченко Н.И., Габриэлян Н.И., Ларский Э.Г.* Сравнительная оценка эффективности методов определения осмомолярности и средних молекул в прогнозе течения инсультов // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 10–12.
33. *Макарова З.С., Данин В.А., Савостьянова О.А., Габриэлян Н.И.* Клиническое значение исследования уровня средних молекул у детей в периоде адаптации к дошкольному учреждению // Педиатрия. – 1994. – № 1. – С. 112–116.
34. *Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Асмоловский А.В., Габриэлян Н.И., Спирина Т.С.* Непосредственные результаты протезирования аортального клапана при инфекционном эндокардите // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999. – № 1. – С. 11–14.
35. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д.* Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 9. – С. 60–65.
36. *Габриэлян Н.И., Кормер А.Я., Мелемука И.В. и др.* Инфекционные осложнения при использовании механической поддержки кровообращения у больных с посткардиотомной сердечной недостаточностью // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2002. – № 3. – С. 105.
37. *Саитгареев Р.Ш., Сускова В.С., Пец И.Д., Габриэлян Н.И. и др.* Тактические вопросы хирургического лечения инфекционного эндокардита митрального клапана // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 29–36.
38. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С. и др.* Чувствительность нозокомиальной микрофлоры, циркулирующей в трансплантационной клинике, к лечебным бактериофагам // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 6. – С. 6–10.
39. *Ружанская А.В., Миленина О.Е., Кравцов Э.Г., Далин М.В., Габриэлян Н.И.* Методические подходы к определению ТАММ-HORSFALL протеина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – № 9. – С. 316–319.

40. **Габриэлян Н.И., Горская Е.М.** Инфекционные осложнения после трансплантации сердца // Трансплантация сердца / Под ред. В.И. Шумакова. – М., 2006. – С. 321–335.
41. **Габриэлян Н.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В. и др.** 30-летний опыт применения контрпульсации и обхода желудочков сердца: проблема инфекции // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 4. – С. 80–82.
42. **Габриэлян Н.И., Шумаков Д.В., Толпекин В.Е.** Современные аспекты эпидемиологии нозокомиальных инфекций в сердечно-сосудистой хирургии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 6. – С. 65–69.
43. **Ружанская А.В., Кравцов Э.Г., Далин М.В., Габриэлян Н.И.** Изучение продукции аутоантител к ТАММ-Хорсфалл протеину (ТХП) у доноров и реципиентов почечного трансплантата и влияние их на изменение уровня ТХП в моче // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 1. – С. 16–19.
44. **Ружанская А.В., Кравцов Э.Г., Далин М.В., Габриэлян Н.И.** Исследование антителопродукции к ТАММ-HORSFALL протеину доноров и реципиентов почечного трансплантата // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – № 5. – С. 559–562.
45. **Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Дроздова Н.Е.** Технологии эпидемиологического и микробиологического мониторинга в условиях трансплантологической клиники // Вестник восстановительной медицины. – 2007. – № 3 (21). – С. 8–14.
46. **Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Преображенская Т.Б.** Энтерококки как возбудители послеоперационных инфекционных осложнений // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. С. 50–53.
47. **Темнов А.А., Габриэлян Н.И., Никольская А.О.** Транспозиция культивированных клеток аутологичного костного мозга способствует профилактике и лечению иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – № 2. – 2007. – С. 7–9.
48. **Габриэлян Н.И., Горская Е.М.** Применение пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в хирургии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 1. – С. 59–64.
49. **Габриэлян Н.И., Давыдов Д.С., Горская Е.М.** Антагонизм *in vitro* споробактерина в отношении нозокомиальных штаммов бактерий // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 6. – С. 12–18.
50. **Габриэлян Н.И., Казаков Э.Н., Сенченко О.Р. и др.** Использование споробактерина в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 6. – С. 62–66.
51. **Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Габриэлян Н.И., Горская Е.М.** Генотипические особенности штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, циркулирующих в хирургических стационарах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 5. – С. 33–38.

52. *Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Кормер А.Я.* Инфекционные осложнения после трансплантации сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 23–27.
53. *Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А., Горская Е.М., Попцов В.Н.* Значение предоперационного определения уровня средних молекул как предиктора развития гнойно-септических инфекций у пациентов кардиохирургического профиля // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 6. – С. 20–23.
54. *Горская Е.М., Габриэлян Н.И., Шендеров Б.А.* Обоснование использования микрoэкологических подходов в программах профилактики и восстановительной терапии у пациентов после трансплантации печени // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 20–23.
55. *Тарковский С., Груздева О.А., Габриэлян Н.И.* Современное состояние проблемы нозокомального легионеллеза // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 4. – С. 61–71.
56. *Готье С.В., Цирульников О.М., Габриэлян Н.И., Лурье Ю.Э.* Инфекционные осложнения после трансплантации печени // Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. – М., 2010. – С. 13–52.

Авторские свидетельства и патенты

1. **А. с. 610527 SU, МПК⁵ А61К37/00.** Способ получения вещества для моделирования печеночной комы / Шумаков В.И., **Габриэлян Н.И.**, Гальперин Э.И., Демиденко Г.И., Баранова Ф.С. – № 2431901; заявл. 03.01.1977; опубл. 15.06.1978.
2. **А. с. 843947 SU, МПК⁵ А61В5/10.** Устройство для определения физиологического статуса организма / **Габриэлян Н.И.**, Цыпин А.Б., Шальнев Б.И. – № 2647058; заявл. 20.07.1978; опубл. 07.07.1981.
3. **А. с. 862921 SU, МПК⁵ А61В10/00.** Способ диагностики почечной недостаточности / **Габриэлян Н.И.**, Шумаков В.И., Дмитриев А.А., Щербанева О.И. – № 2838001; заявл. 22.11.1979; опубл. 15.09.1981.
4. **А. с. 931171 SU, МПК⁵ А61В10/00, G01N33/48.** Способ диагностики почечной недостаточности / **Габриэлян Н.И.**, Шумаков В.И., Дмитриев А.А., Щербанева О.И. – № 2928745; заявл. 25.04.1980; опубл. 30.05.1982.
5. **А. с. 1142107 SU, МПК⁴ А61В10/00.** Способ диагностики гнойного менингита / **Габриэлян Н.И.**, Покровский В.И., Чекалина К.И., Дмитриев А.А. – № 3598091; заявл. 25.05.1983; опубл. 28.02.1985.
6. **А. с. 1147354 SU, МПК⁴ А61В10/00.** Способ диагностики септического процесса / **Габриэлян Н.И.**, Дмитриев А.А., Гордеева И.П., Соловьева Е.И., Иванова М.Н., Липагова В.А. – № 3652571; заявл. 16.09.1983; опубл. 30.03.1985.
7. **А. с. 1173986 SU, МПК⁴ А61В10/00.** Способ диагностики скрытой патологии почек / **Габриэлян Н.И.**, Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф., Севастьянова О.А. – № 3624708; заявл. 16.05.1983; опубл. 23.08.1985.
8. **А. с. 1223889 SU, МПК⁴ А61В10/00.** Способ определения индивидуальной чувствительности к антибиотикам у больных гнойным менингитом / **Габри-**

- элян Н.И., Покровский В.И., Чекалина К.И., Малеев В.В., Дмитриев А.А. – № 3685477; заявл. 02.01.1984; опубл. 15.04.1986.
9. А. с. 1355931 SU, МПК⁴ G01N33/48. Способ определения индивидуальной чувствительности к регидратационной терапии у больных кишечными инфекциями / Габриэлян Н.И., Чекалина К.И., Малеев В.В., Бродов Л.Е. – № 4014135; заявл. 19.12.1985; опубл. 30.11.1987.
10. А. с. 1358936 SU, МПК⁴ A61B10/00, G01N33/50. Способ диагностики поздних токсикозов беременности / Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Новиков А.И., Шунин В.Б. – № 4035724; заявл. 10.03.1986; опубл. 15.12.1987.
11. Пат. 2326679 RU МПК A61K35/28, A61P9/10, A61P37/00. Способ профилактики и лечения иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде / Габриэлян Н.И., Никольская А.О., Савостьянова О.А. и др. – № 2006136463/14; заявл. 17.10.2006; опубл. 20.06.2008.
12. Пат. 2408889 RU МПК A61K31/546, A61K35/74, A61P31/04, A61P41/00. Способ профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений в кардиохирургии / Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С. и др. – № 2007130634/14; заявл. 10.08.2007; опубл. 27.03.2009.
13. Пат. 2350329 RU МПК G01N33/49, A61B10/00. Способ дооперационного прогнозирования течения послеоперационного периода у пациента после операции на сердце, проводимой в условиях искусственного кровообращения / Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А., Арефьева Л.И. и др. – № 2009136552/15; заявл. 05.10.2009; опубл. 10.01.2011.

Методические рекомендации

1. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. – М., 1985. – 25 с.
2. Организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга в трансплантологической клинике: Методические рекомендации. – М., 2006. – 29 с.
3. Применение пробиотика споробактерина для профилактики инфекционных осложнений в кардиохирургии: Методические рекомендации. – М., 2009. – 46 с.

Кудрявцева Юлия Александровна

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНСЕРВАНТОВ
И АНТИКОАГУЛЯНТОВ
НА ГЕМОСОВМЕСТИМОСТЬ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ БИОПРОТЕЗОВ
(экспериментальное исследование)**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, г. Кемерово

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Журавлева Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из важнейших направлений современной сердечно-сосудистой хирургии является создание новых моделей протезов для замещения пораженных клапанов сердца и сосудов, обладающих био- и гемосовместимостью. Ежегодно в России проводится более 6 000 операций при окклюзии периферических артерий, более 17 000 операций по коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2008; Покровский А.В., 2007), что обуславливает достаточно высокую потребность в кардиоваскулярных протезах.

Биологические протезы обладают рядом преимуществ, определяющих их широкое применение в реконструктивных операциях на сердце и периферических сосудах (Чернявский А.М. с соавт., 2002; Иванов С.В., 2005; Караськов А.М. с соавт., 2008; Барбараш Л.С. с соавт., 2009). Значи-

тельное влияние на отдаленные результаты операций оказывают качественные характеристики биопротезов, которые зависят от базовой консервации и последующей модификации консервированного биоматериала (Севастьянов В.И. с соавт., 1995; Барбараш Л.С. с соавт., 2002; Wang E.Y. et al., 1993; Dardik H.A. et al., 2002; Jee K.S. et al., 2003).

Мономерное эпоксисоединение – диглицидиловый эфир этиленгликоля – весьма широко применяется в нашей стране для консервации кардиоваскулярных биопротезов. Консервация диэпоксидом позволяет придать биоматериалу резистентность к кальцификации, удовлетворительные физико-механические свойства и гемосовместимость (Барбараш Л.С. с соавт., 1995; Журавлева И.Ю., 1995; Иванов С.В., 2005).

Как показывает анализ использования артериальных биопротезов, в структуре отдаленных послеоперационных осложнений преобладают тромбозы в зоне реконструкции (Ивченко О.А. с соавт., 1999; Генс А.П. с соавт., 2001; Иванов С.В., 2005). При использовании биопротезов клапанов сердца риск тромбозов и тромбоэмболий не столь значителен, но тем не менее требует оптимизации гемосовместимых свойств биоматериала (Аминов В.В., 2004; Чернявский А.М. с соавт., 2007; Барбараш Л.С. с соавт., 2009).

Для повышения гемосовместимости биопротезов перспективным направлением является использование в качестве базового консерванта биоматериала полиэпоксисоединений. Данная группа препаратов имеет в составе разветвленной полимерной цепи свободные эпоксигруппы, которые могут быть использованы для дополнительной модификации ткани биологически активными веществами.

Для антитромботической модификации кардиоваскулярных биопротезов в настоящее время применяется нефракционированный гепарин. В последние годы в медицинской практике широкое применение находят низкомолекулярные гепарины, обладающие целым рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином: высокой антитромботической активностью, сниженным риском развития тромбоцитопении и преимущественным ингибированием фактора Ха (Баркаган З.С., 2000; Зубаиров Д.М., 2000; Алиев М.А. с соавт., 2004; Hirsh J., 2001).

Кроме характеристик биологических протезов, на отдаленные результаты реконструктивных операций значительное влияние оказывает шовный материал. Хроническое воспаление в зоне сосудистого анастомоза, спровоцированное шовным материалом, может явиться причиной развития гиперплазии неоинтимы (Белоярцев Д.Ф., 2003; Pae W.E. et al., 1981). Развитию гиперплазии неоинтимы на поврежденной швом поверхности предшествует адгезия тромбоцитов в зоне анастомоза и сорбция белков крови (Курьянов П.С. с соавт., 2008; Connolly R. et al., 1988).

Нарушение функции клапанов в магистральных венах нижних конечностей является основным фактором развития хронической венозной

недостаточности (Стеммер Р., 1997, Богачев В.Ю., 2001). Различными формами хронической венозной недостаточности, в том числе посттромботическим синдромом, страдает около 35 миллионов населения России (Яблоков Е.Г. с соавт., 1999; Савельев В.С., 2000). Использование в восстановительных реконструктивных операциях клапаносодержащих аутотрансплантатов ограничено наличием подходящих участков необходимого диаметра с компетентными клапанами, а также спазмированием пересаженного аутотрансплантата, что в итоге приводит к тромбообразованию в зоне операции (Суковатых Б.С., 1991, Игнатьев И.М., 2002).

Следует заметить, что адекватной модели протеза венозного клапана в настоящее время не существует. Весьма перспективным решением этой проблемы является разработка протеза венозного клапана с использованием ксеногенного материала, консервированного эпоксисоединениями.

Таким образом, проблема тромборезистентности и гемосовместимости биологических протезов в настоящее время достаточно актуальна. Необходимы исследования новых перспективных полиэпоксидных соединений, а также оценка эффективности применения новых препаратов класса низкомолекулярных гепаринов с целью повышения био- и гемосовместимости кардиоваскулярных биопротезов. Разработка биопротеза венозного клапана позволит решить проблему коррекции венозной недостаточности.

Цель настоящего исследования – разработка способов повышения гемосовместимости кардиоваскулярных биопротезов путем использования полиэпоксидных соединений и иммобилизованных гепаринов различной молекулярной массы.

Задачи исследования

1. Оценить влияние консервации эпоксидными смесями оригинальной композиции на аминокислотный состав и физико-механические свойства ксеногенного биоматериала различной видовой и тканевой принадлежности.
2. Изучить влияние эпоксидных консервантов и гепаринов различной молекулярной массы на структуру поверхности ксеногенного биоматериала различной видовой и тканевой принадлежности.
3. Оценить в сравнительном аспекте количественные параметры иммобилизации нефракционированного и низкомолекулярного гепарина на биопротезы сосудов.
4. Изучить процессы контактной активации тромбоцитов и сорбции протеинов крови при взаимодействии с ксеногенными артериями, обработанными эпоксисоединениями и модифицированными нефракционированным гепарином и низкомолекулярным гепарином Энксапарином натрия.
5. Обосновать подход к созданию гемосовместимых ксеногенных клапаносодержащих венозных биопротезов.

6. Изучить *in vitro* процессы трансформации зоны сосудистых анастомозов после контакта с кровью при использовании различного шовного материала – нитей из полипропилена, полидиоксанона и никелида титана.

Научная новизна

Для консервации биопротезов использованы новые смеси эпоксидных соединений оригинальной композиции.

Для повышения тромборезистентности кардиоваскулярных биопротезов впервые предложено использовать низкомолекулярный гепарин – Эноксапарин натрия.

Впервые показаны различия контактно-активационных свойств поверхности биоматериала в зависимости от способа консервации и модификации.

Впервые показаны различия в изменении морфологии поверхности биоматериала в зависимости от видовой и тканевой принадлежности при применении консервантов с различной структурой углеводородной цепи и гепаринов различной молекулярной массы.

Впервые качественно и количественно охарактеризован процесс сорбции белков крови при контакте с поверхностью эпоксиобработанного биоматериала до и после модификации антикоагулянтами.

Впервые рассмотрена возможность разработки протеза венозного клапана с использованием ксеногенного материала, консервированного эпоксисоединениями.

Впервые использована технология послойной антитромботической модификации венозных сегментов крупного рогатого скота с целью максимального сглаживания поверхности биоматериала и повышения ее гемосовместимости.

Впервые проведен сравнительный анализ взаимодействия различного шовного материала с компонентами крови и влияние модификации гепарином на сорбционные и контактно-активационные процессы в зоне сосудистого анастомоза.

Практическая значимость

Результаты работы могут быть использованы при создании новых моделей биологических протезов клапанов сердца, артериальных и клапан-содержащих венозных заменителей.

Обосновано использование композиций эпоксисоединений с различной длиной и структурой углеводородной цепи для обеспечения заданных свойств биоматериала.

Предложен способ повышения тромборезистентных свойств кардиоваскулярных биопротезов путем модификации биоматериала низкомолекулярным гепарином (Эноксапарином натрия).

Технология послойной модификации поверхности клапаносодержащих венозных сегментов, обработанных эпоксидными консервантами, может быть использована при создании биопротеза венозного клапана.

Установлены особенности влияния различных видов шовного материала на взаимодействие зоны сосудистого анастомоза с компонентами крови. Показана необходимость повышения гемо- и биосовместимости шовного материала, используемого в сердечно-сосудистой хирургии.

Предложена модель *in vitro* для оценки гемосовместимости сосудистых протезов и шовного материала при контакте с кровью.

Положения, выносимые на защиту

1. Состав консервирующего раствора и химическая структура эпоксисоединений, используемых для консервации, в значительной мере определяют качество поперечной сшивки фибриллярных белков, физико-механические свойства и структуру поверхности биоматериала различной видовой и тканевой принадлежности.
2. Модификация кардиоваскулярных биопротезов с применением низкомолекулярных гепаринов обеспечивает снижение активации тромбоцитарного звена гемостаза, уменьшение количественных параметров сорбции протеинов крови и определяет преимущественную сорбцию альбумина.
3. На результаты реконструктивных операций на артериях малого диаметра значительное влияние оказывает шовный материал, способный провоцировать массивную сорбцию протеинов и компонентов крови в зоне сосудистого анастомоза.

Область применения и внедрение результатов исследования. Основные результаты работы внедрены в ЗАО «НеоКор» и применяются при серийном производстве биопротезов клапанов сердца и сосудов. Предложенная модель для оценки гемосовместимости сосудистых протезов *in vitro* и полученное по результатам исследования рационализаторское предложение по модификации способа антитромботической обработки сосудистых протезов используются в отделе экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН.

Работа выполнена в рамках плановой тематики НИР Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН «Механизмы адаптации организма реципиента к имплантируемым биоматериалам» (номер государственной регистрации 01.200316097).

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на Первой ежегодной научной сессии Кемеровского кардиологического центра СО РАМН

(Кемерово, 1997), 11th Annual Meeting of the EACTS (Copenhagen, 1997), Юбилейной конференции «Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов» (С.-Петербург, 1997), VII, XI, XIII, XIV всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2001, 2005, 2007, 2010); Всероссийской конференции с международным участием «Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2001), Четвертых научных чтениях, посвященных памяти академика Е.Н. Мешалкина, с международным участием (Новосибирск, 2004), Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2006), Всероссийской научно-практической конференции «Стандартизация медицинских технологий, реабилитация в ангиологии и сосудистой хирургии» (Новокузнецк, 2006); ESAO Congress (Geneva-Switzerland 2008 and Compiègne-France 2009); Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа с международным участием (Томск, 2009), Всероссийской научно-практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы» (Кемерово, 2009), 1st Russian – Hellenic Symposium with International participation «Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances Safety and Toxicology Issues» (Heraklion, Crete–Greece, 2010), на Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2010), на Международном конгрессе «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010).

Фрагмент диссертации, посвященный влиянию шовного материала на гемосовместимость зоны сосудистого анастомоза, занял III место на всероссийском конкурсе «Будущее шовных материалов» (Москва, 2008 г.).

Апробация работы состоялась 30.09.2009 г. (протокол № 1) на совместном заседании сотрудников кафедр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, анестезиологии и реанимации ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава», ученого совета учреждения РАМН «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН» и МУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ в форме научных статей и тезисов в журналах, трудах научных съездов и конференций (из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК), включая монографию «Биологические протезы артерий» и 2 патента на изобретение.

Вклад автора

Планирование и проведение всех экспериментов. Обработка и анализ полученных данных, подготовка публикаций.

Структура работы

Диссертация изложена на 259 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Список цитируемой литературы включает 383 источника, в т. ч. 233 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 66 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании были изучены четыре вида биоматериала: створки аортальных клапанов свиньи, перикард, клапаносодержащие сегменты *v. saphena medialis* и сегменты внутренней грудной артерии крупного рогатого скота. Для консервации биоматериала применяли различные сшивающие агенты: глутаровый альдегид (ГА), диглицидиловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ) и новые консерванты СМ1, СМ2 и СМ3, представляющие собой смеси ДЭЭ и олигоэпоксидных препаратов. Препараты В2 и В4, входящие в состав смесей СМ1, СМ2 и СМ3, синтезированы в Иркутском институте органической химии им. А.Е. Фаворского СО РАМ (г. Иркутск). Структуры использованных эпоксидных соединений представлены на рис. 1.

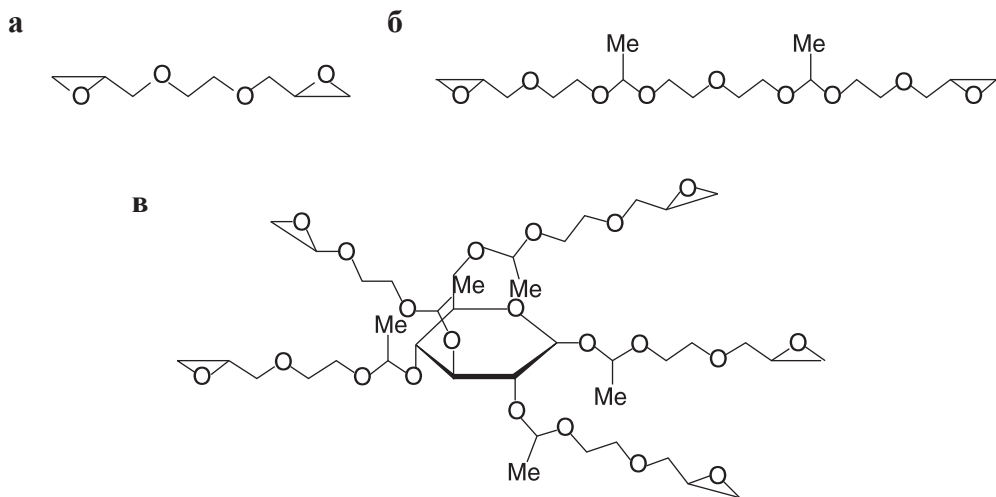


Рис. 1. Структуры эпоксидных препаратов:

а – диглицидиловый эфир этиленгликоля, **б** – препарат В2 (Ди-1-[2-(глицидилокси)этокси]этиловый эфир диэтиленгликоля), **в** – препарат В4 (1,2,3,4,6-Пента-О-{1-[(глицидилокси)этокси]этил}- α -D-глюкопираноза)

Для антитромботической модификации биоматериала использовали нефракционированные гепарины: «Биохеми» (Biochemie, Австрия) и «Белмедпрепарат» (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь), а также низкомолекулярный гепарин – Эноксапарин натрия («Клексан», Aventis, Франция). Модификацию образцов (артерии, аортальные створки и перикард) выполняли растворами антикоагулянтов с концентрацией 100 Ед/мл в течение 16 ч. Венозные сегменты с клапанным аппаратом модифицировали в 3 этапа: сначала венозные образцы инкубировали в растворе соответствующего антикоагулянта при pH 7,4 и 37 °С в течение 4 ч, затем в растворе соответствующего консерванта, далее после отмывки физиологическим раствором NaCl образцы помещали в раствор донорского альбумина с концентрацией 3 г/л при pH 4,5 и 37 °С на 4 ч, и снова в консервирующий раствор. Далее после отмывки в физиологическом растворе сегменты подвергали повторной модификации в растворе соответствующего антикоагулянта.

До начала проведения экспериментов все образцы хранили в консервирующем растворе.

Для оценки структурной стабильности консервированного биоматериала использовали комплекс методов. Аминокислотный состав биоматериала (n = 100) проводили на автоматическом аминокислотном анализаторе «Hitachi-835» (Япония). Данный раздел выполнен в отделе хроматографического анализа НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, г. Москва (зав. отделом, д. х. м, профессор Л.А. Баратова).

Исследование физико-механических свойств биоматериала (n = 300) выполнено в лаборатории полимерных и композиционных материалов Института физики прочности и материаловедения СО РАН г. Томска (руководитель лаборатории – д. т. н. С.В. Панин). Испытания проведены в условиях продольного растяжения однотипно приготовленных образцов в соответствии с ГОСТ 270-75. Эксперименты выполнены на разрывной машине «Instron-5582» (Великобритания).

Структуру биоматериала (n = 100) исследовали методом световой микроскопии с окраской препаратов различными способами: гематоксилин-эозином – для анализа клеточных структур, пикрофуксином по Ван-Гизону – для оценки структуры коллагеновых волокон, для идентификации отложений кальция – специфичную окраску азотно-кислым серебром по Коссу. Гистологические препараты исследовали с помощью микроскопа МИКМЕД-2 («ЛОМО», Санкт-Петербург).

Цитотоксичность биоматериала оценивали по величине гемолиза, индуцированного биоматериалом. Исследуемые образцы инкубировали в растворе 0,9% NaCl при 37 °С в течение 120 мин, после добавления 200 мкл свежей цитратной крови повторно инкубировали 60 мин. После инкубации полученный раствор центрифугировали и измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре.

Количество иммобилизованного гепарина определяли тремя различными методами: 1) в реакции с толуидиновым синим (по методике проф.

С.П. Новиковой (ИЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва, 1988) (n = 1620), 2) радиоактивным методом с использованием H^3 (n = 240) и 3) методом определения по количеству серы (n = 150).

Влияние консервантов и антикоагулянтов на структуру поверхности биоматериала оценивали при помощи сканирующей электронной микроскопии (n = 165). Исследования проведены совместно с с. н. с. Института геологии, геофизики и минералогии СО РАН к. х. н. А.Т. Титовым (г. Новосибирск) на растровом электронном микроскопе LEO 1430 VP (Carl Zeiss, Germany) при 20 кВт. Толщина напыления золотосодержащих пленок составила приблизительно 500 нм.

Для изучения влияния шовного материала в зоне сосудистого анастомоза были использованы сегменты ксеноартерий, консервированные ДЭЭ. В качестве шовного материала применяли «Prolene» 6/0 (Ethicon), рассасывающуюся нить полидиоксанон (PDS) (Ethicon) 6/0 и нить из никелида титана (TiNi), сопоставимую по диаметру с Prolene (НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, г. Томск).

Для изучения взаимодействия биоматериала с кровью была разработана модель *in vitro* для оценки гемосовместимости сосудистых протезов. Для проведения исследований образцы всех групп (L = 6 см, d = 4,5–5 мм) закрепляли на штуцерах магистралей многоканального перистальтического насоса Watson–Marlow 2054U/CA24 (Англия). Каждую магистраль с фиксированным образцом заполняли свежей цитратной донорской кровью. Скорость циркуляции крови составила 0,04 литра в минуту при температуре 37 °С. После проведения испытаний кровь от каждого образца собирают в отдельную пробирку. Особенность данной модели состоит в том, что испытания каждого образца и анализ параметров гемосовместимости проводят индивидуально.

Для оценки параметров агрегации тромбоцитов продолжительность контакта образцов с кровью составила 3 мин. Исследования проводили с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 (Solar, Беларусь). Агрегацию тромбоцитов индуцировали раствором АДФ с концентрацией 1,25 мкг/мл. Измеряли скорость агрегации тромбоцитов V (%/min), максимум агрегации MAX (%) и время агрегации T (сек).

Для оценки количества и изучения качественного состава белков, сорбировавшихся после контакта с кровью, выполняли их десорбцию с внутренней поверхности сосудистых сегментов. Время контакта с кровью составляло 5, 30, 60, 90 и 120 мин. Десорбцию протеинов крови проводили на шейкере при комнатной температуре в течение 30 мин в растворе 2 М NaCl, затем в течение 30 мин в растворе 6 М мочевины. Полученные растворы подвергали диализу против 0,9% раствора NaCl в течение 24 ч с 3-кратной сменой раствора. Затем растворы концентрировали при комнатной температуре до объема 0,3 мл. Оценку суммарного количества адсорбированных белков крови осуществляли по методу Бредфорда с Coomassie G-250 (Sigma, Германия).

Идентификацию белков выполняли методом двумерного иммуноэлектрофореза в 1% геле агарозы с моно- и полиспецифическими антисыворотками против сывороточных белков крови человека (Нижегородское госпредприятие по производству бактериальных препаратов «ИмБио» г. Нижний Новгород). Для идентификации преципитатов проводили окраску геля в растворе Coomassie R-250 (Sigma, Germany) в течение 30 мин при комнатной температуре, затем отмывали в дифференцирующем растворе (10% раствор уксусной кислоты). Пластины высушивали и по линиям преципитации определяли качественный спектр белков.

Определение количества каждого белка проводили при помощи вертикального электрофореза диализата в акриламидном геле. Для этого использовали градиентный гель (5–15%) с толщиной слоя 1 мм, полученный с помощью устройства Gradient-Forming devices (Sigma). Электрофореграмму высушивали при помощи GelAir Cellophan Support (Bio-Rad). Количественную оценку белков крови проводили при помощи сканирующего денситометра ДМ 2120 (Solar, Беларусь).

Количество иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора реагентов «Иммуноскрин-G,М,А- ИФА-БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

Кальций-связывающую активность исследовали *in vivo*, путем подкожной имплантации образцов биоматериала крысам линии Wistar весом 55–60 г. Использовали створки аортального клапана свиньи, консервированные ГА, ДЭЭ, СМ1, СМ2 и СМ3 (n = 100). Удаление образцов производили через 60 суток. Удаленные образцы отмывали от окружающих тканей в 0,9% растворе NaCl, после чего высушивали до постоянной массы. Гидролиз образцов проводили на песочной бане (t = 150 °C) в 0,5 мл раствора 50% хлорной кислоты. Количество кальция определяли на атомно-адсорбционном спектрофотометре («Perkin Elmer, 5100», USA). Содержание кальция в образце рассчитывали по формуле:

$$C = C_{\text{пр}} \times V_{\text{пр}} : m,$$

где C – содержание кальция (мкг) в 1 мг сухой массы образца, $C_{\text{пр}}$ – концентрация кальция (мкг/мл) в 1 мл пробы, полученная по калибровочной кривой; $V_{\text{пр}}$ – объем пробы (мл), m – масса исследуемого образца (мг).

Изучение влияния шовного материала на кальций-связывающую активность биоткани (образцы ксеностворок, консервированные ДЭЭ, прошитые Prolene, TiNi, PDS), проводили путем подкожной имплантации крысам. По истечении 60 суток образцы были извлечены, отмывы в 0,9% растворе NaCl и подвергнуты визуальному осмотру. Затем биоматериал помещали в 1,0% раствор ГА, с последующим морфологическим изучением при помощи световой микроскопии (n = 25). В оставшихся 15 образцах каждой группы оценивали количество кальция методом атомно-абсорбционной спектроскопии (n = 75).

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета Statistica 6.0. Рассчитывали значение средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки ($\pm m$); достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t).

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ БИОПРОТЕЗОВ

Влияние различных эпоксидных препаратов на качество консервации биоматериала

Известно, что ϵ -NH₂-группы лизина и гидроксизина являются химической основой образования интра- и интермолекулярных поперечных связей при фиксации нативного биоматериала такими консервантами, как ГА и ДЭЭ (Woodroff E.A., 1979; Tu R. et al., 1994). Результаты проведенного аминокислотного анализа показали общие закономерности взаимодействия консервантов и биоматериала. ГА взаимодействует только с лизином и гидроксизином коллагеновой матрицы. В отличие от ГА, ДЭЭ и эпоксисмеси СМ1, СМ2 и СМ3, помимо лизина и гидроксизина, активно вступают в реакцию с метионином, гистидином и тирозином. Данная закономерность установлена для всех видов изучаемого биоматериала.

Установлено, что при консервации образцов ксеностворок ГА в процесс сшивки вовлекается 86,6% лизина и гидроксизина. Использование диэпоксида и эпоксидных смесей (рис. 2а) обеспечивает более значительную плотность сшивки. По сшивающей активности в отношении лизина и гидроксизина (суммарно) консерванты можно расположить в следующем порядке: ДЭЭ (95,1%) > СМ2 > (94,9%) > СМ1 (93,9%) > СМ3 (93,2%) > ГА (86,6%).

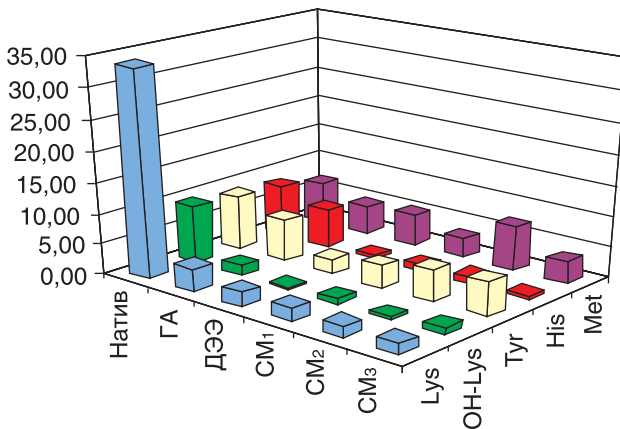


Рис. 2а. Относительное содержание некоторых аминокислот в ткани ксеностворок, консервированной различными способами

Максимальное вовлечение в сшивку гистидина обеспечивали ДЭЭ и СМЗ – 92,8% этой аминокислоты вступило в реакцию с консервантом. Оценивая убывание свободных остатков всех пяти аминокислот, следует признать, что наибольшая суммарная плотность связей в ткани ксеностворок достигается при использовании консерванта СМ1 (84,4%), затем ДЭЭ (83,7%), СМ2 (82,2%) и СМ3 (81,2%).

При изучении аминокислотного состава образцов ксеноперикарда наблюдали иную картину (рис. 2б). По степени убывания свободных остатков лизина и оксилизина все полиэпоксидные смеси несколько уступают ДЭЭ – эффективность сшивки уменьшается в ряду ДЭЭ > СМ1 > СМ2 > СМ3. Вместе с тем эпоксидные смеси весьма эффективно вовлекают в сшивку тирозин – использование СМ1 обеспечивает связывание 100% этой аминокислоты, СМ2 и СМ3 – около 97%.

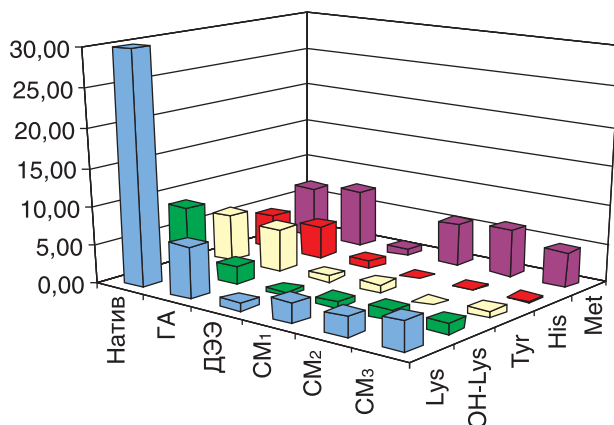


Рис. 2б. Относительное содержание некоторых аминокислот в ткани ксеноперикарда, консервированного различными способами

Анализируя суммарное количество вовлеченных в сшивку аминокислот, можно отметить, что для ксеноперикарда наилучший сшивающий эффект оказывает ДЭЭ, превосходя эпоксидные смеси в 2,5 раза. Столь выраженные различия в сшивающей активности ДЭЭ и эпоксисмесей обусловлены различиями сшивки по метионину. По-видимому, особенности структуры углеводородной цепи препаратов, входящих в состав эпоксисмесей, оказывают эффект «структурной некомплементарности», когда затруднено взаимодействие реакционной эпоксигруппы с определенной аминокислотой.

Для образцов ксеноартерий максимальный сшивающий эффект по лизину и гидроксизину был отмечен при использовании СМЗ: 94% данных аминокислот было вовлечено в сшивку фибриллярных белков (рис. 2в).

Сопоставляя исследуемые консерванты по эффективности вовлечения свободных аминогрупп лизина и гидроксизина в процесс сшивки, их можно расположить в ряду: СМЗ (94%) > СМ1 (93,3%) > ДЭЭ (93%) >

СМ2 (92%) > ГА (87,7%). Сшивающая способность ГА во всех исследуемых образцах достоверно ($p < 0,05$) уступает эпоксидным консервантам. Суммарно по Lys, OH-Lys, Tyr, His и Met максимальный сшивающий эффект был отмечен при обработке ДЭЭ – 89,5%. Изучаемые эпоксидные смеси практически не уступают ДЭЭ: СМ1 и СМ3 – 88,5%, СМ2 – 87,5%. Несколько более высокая сшивающая активность ДЭЭ обусловлена более эффективным вовлечением в сшивку метионина.

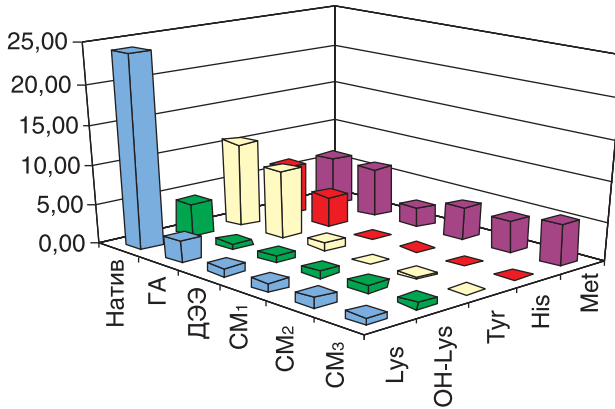


Рис. 2в. Относительное содержание некоторых аминокислот в ткани ксеноартерий, консервированных различными способами

В венозных образцах, консервированных как ДЭЭ, так и эпоксисмесями СМ1, СМ2 и СМ3, отмечено практически полное отсутствие свободных остатков лизина и гидроксизина (рис. 2г). По эффективности вовлечения в сшивку данных аминокислот консерванты можно расположить в ряду: СМ1 (95,6%) > СМ2 (95%) = СМ3 (95%) > ДЭЭ (94,3%) > ГА (84,2%).

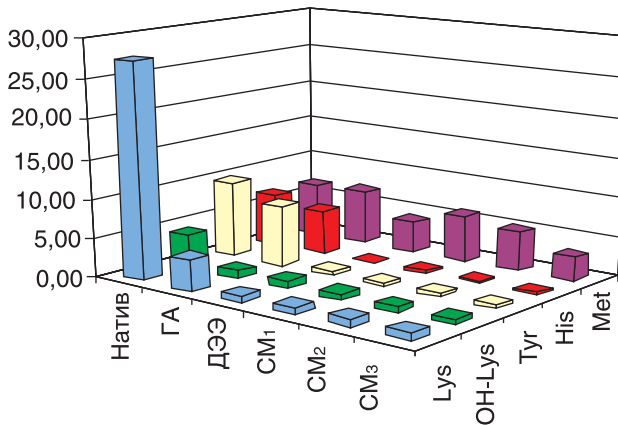


Рис. 2г. Относительное содержание некоторых аминокислот в ткани ксеновен, консервированной различными способами

Если рассматривать суммарное уменьшение свободных остатков лизина, гидроксизина, метионина, гистидина и тирозина в венозных сегментах, то максимальная сшивка была отмечена в образцах, консервированных СМЗ: суммарное содержание свободных остатков всех пяти аминокислот снизилось на 90,2% ($p < 0,05$), несколько меньше – на 88,4% – при использовании ДЭЭ. Эпоксисмеси СМ1 и СМ2 оказывали сшивающее воздействие практически одинаково – на 85,3 и 86,5%, соответственно ($p > 0,05$). В целом можно утверждать, что воздействие на биоматериал всех эпоксисоединений однотипно и заключается в образовании специфических для данного класса консервантов связей со свободными остатками лизина, гидроксизина, метионина, гистидина и тирозина коллагеновой матрицы. Максимальную суммарную плотность поперечной сшивки ткани артерий и перикарда обеспечивает ДЭЭ, вен – СМЗ и створок аортального клапана – СМ1.

При гистологическом исследовании эпоксиобработанных ксеностворок было установлено, что все образцы имели однотипное строение – деление на слои сохранено, коллагеновые волокна расположены компактно в фиброзном слое и более рыхло в спонгиозном, сохранена их характерная извитость (рис. 3). Максимально компактное расположение коллагеновых волокон в ткани обеспечила обработка эпоксисмесью СМЗ, содержащей в своем составе препарат В4 с разветвленной структурой углеводородной цепи, за счет которой, по-видимому, и происходит более плотная интерфибриллярная сшивка.

Для образцов ксеноперикарда, ксеновен и ксеноартерий отмечена аналогичная зависимость. Таким образом, результаты гистологического исследования свидетельствуют, что использование эпоксидных препаратов СМ1, СМ2 и СМЗ обеспечивает высокую сшивающую активность, что в итоге определяет удовлетворительную структуру коллагена.

Установлено, что все изучаемые консерванты придают биоматериалу удовлетворительные физико-механические свойства. Показатели прочности образцов створок, консервированных ГА, ДЭЭ, СМ1 и СМ2, не имели достоверных различий ($p > 0,05$) (рис. 4а). Наибольшие показатели прочности были отмечены в образцах, консервированных с использованием СМЗ, что обусловлено структурой консервированного биоматериала: высокой плотностью упаковки сшитых коллагеновых волокон, обеспечивающих устойчивость биоматериала к нагрузкам на разрыв.

По прочности ГА-обработанный ксеноперикард значительно превосходил все группы эпоксиобработанного ($p < 0,01$), кроме обработанных СМЗ ($p > 0,05$). Прочность образцов, консервированных ДЭЭ, СМ1 и СМ2, практически не различалась ($p > 0,05$).

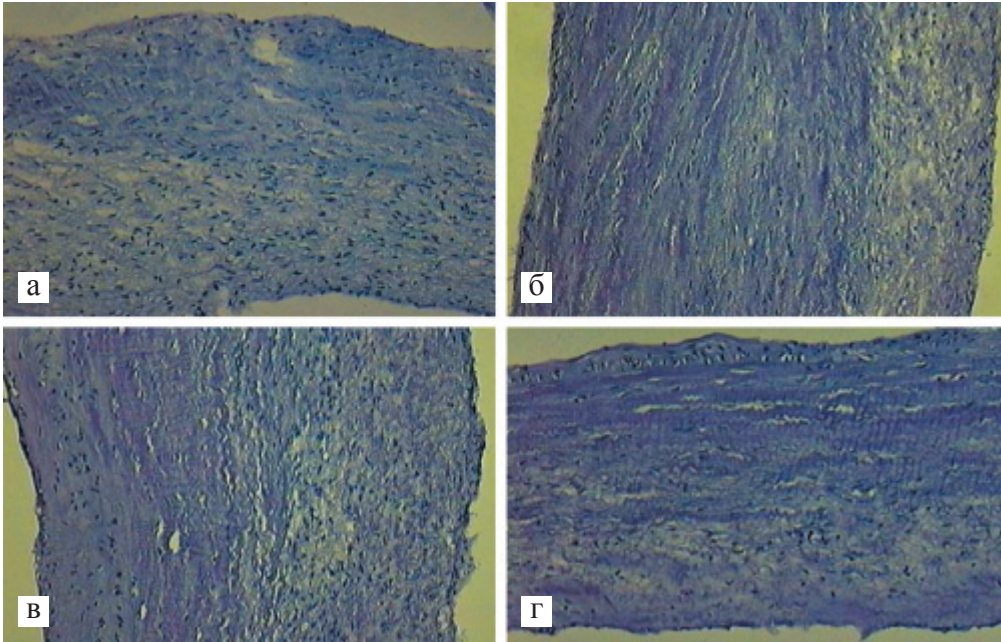


Рис. 3. Гистологические препараты ксеностворок, консервированных: а) ДЭЭ; б) СМ1; в) СМ2; г) СМ3. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

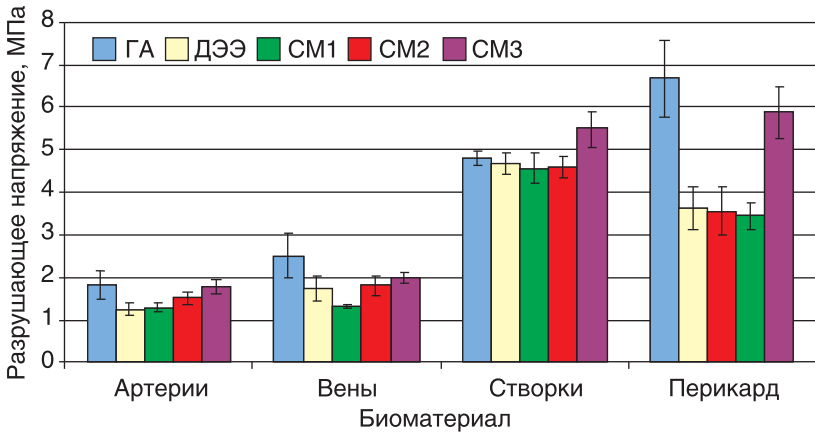


Рис. 4а. Показатели прочности образцов створок, перикарда, артерий и вен, обработанных различными консервантами

Среди ксеноартерий наибольшей прочностью обладали обработанные ГА и СМ3 ($p > 0,05$), несколько уступали им образцы, консервированные СМ2 ($p > 0,05$). Для венозных образцов, консервированных эпокси соеди-

нениями, характерна тенденция к увеличению прочности в ряду: СМ1 < ДЭЭ ($p < 0,05$) < СМ2 ($p > 0,05$) < СМ3 ($p > 0,05$) < ГА ($p > 0,05$).

Полученные данные согласуются с результатами гистологического исследования биоматериала, обработанного эпоксидными консервантами – максимально компактное расположение коллагеновых волокон, отмеченное в биоматериале, обработанном СМ3, обеспечивает его более высокую прочность. При использовании СМ3 показатели прочности максимальны для всех видов изучаемых биотканей, а у образцов ксеностворок даже превосходят ГА-обработанный биоматериал.

Оценивая эластичность образцов ксеноартерий, можно отметить незначительное увеличение относительного удлинения биоматериала, консервированного ДЭЭ и СМ3 (рис. 4б), хотя в целом различия между группами были недостоверны ($p > 0,05$). Среди образцов ксеновен наибольшей эластичностью обладали образцы, консервированные СМ2 и СМ3.

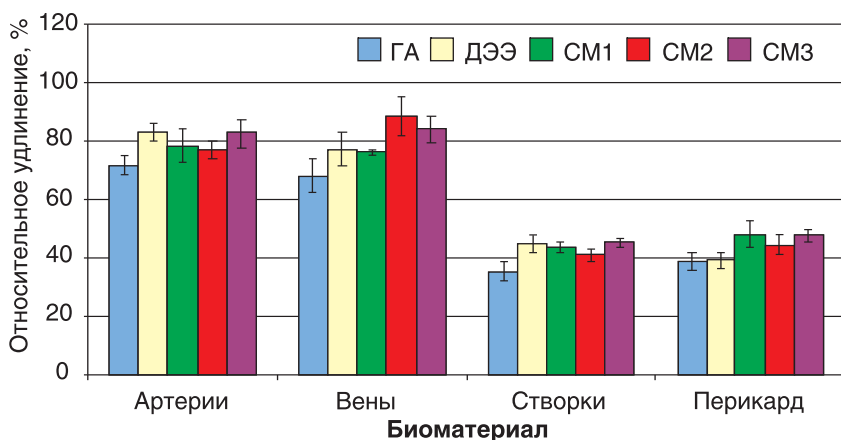


Рис. 4б. Относительное удлинение образцов створок, перикарда, артерий и вен, обработанных различными консервантами

Эластичность образцов ксеностворок, обработанных ГА, достоверно ниже ($p < 0,05$), чем биоматериала, консервированного ДЭЭ, СМ1 и СМ3. Среди групп образцов, консервированных эпоксисоединениями, достоверных различий по эластичности не установлено. Среди образцов ксеноперикарда наибольшую эластичность биоматериалу придавали эпоксидные смеси СМ1 и СМ3 ($p < 0,05$); СМ2-обработанные образцы занимали промежуточное положение ($p > 0,05$).

При сравнении толщины исследуемого биоматериала было установлено, что независимо от тканевой принадлежности толщина образцов, обработанных ГА, меньше, чем эпоксиобработанных. Достоверных различий по толщине биоматериала при использовании различных эпоксисоединений не обнаружено.

Оценка цитотоксичности свидетельствует о высокой биосовместимости биоматериала, консервированного всеми изучаемыми консервантами. Модификация гепарином позволяет существенно уменьшить гемолиз эритроцитов.

Использование эпоксидных препаратов СМ1, СМ2 и СМ3 в качестве консервантов биоматериала обеспечивает высокую сшивающую активность и определяет удовлетворительную структуру коллагена. Все эпоксиобработанные образцы обладают удовлетворительными физико-механическими свойствами. Применение сшивающих агентов с разветвленной структурой углеводородной цепи позволяет повысить прочность ксеногенных тканей за счет более компактного расположения коллагеновых волокон.

Оценка кальций-связывающей активности биоматериала

Было установлено, что содержание кальция в створках, консервированных эпоксидными препаратами и имплантированных крысам на 60 суток, лишь на 1 мг превышает уровень кальция в контрольных (неимплантированных) образцах (табл. 1). В то же время в образцах, обработанных ГА, количество кальция через 60 суток после имплантации возрастает в 240 раз ($p < 0,001$). Полученные результаты доказывают, что эпоксидные смеси СМ1, СМ2, СМ3 и ДЭЭ, в отличие от ГА, придают биоматериалу достаточно высокую резистентность к кальцификации.

Таблица 1

Содержание кальция в биоматериале, обработанном различными консервантами

Количество кальция мкг/г сухой ткани	Консервант				
	ДЭЭ 1	СМ1 2	СМ2 3	СМ3 4	ГА 5
До имплантации	$0,57 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,12$	$0,59 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,10$	$0,48 \pm 0,11$
После имплантации (60 сут)	$1,40 \pm 0,18$ $p_{1-5} < 0,01$	$1,53 \pm 0,32$ $p_{1-2} > 0,05$	$1,48 \pm 0,22$ $p_{1-3} > 0,05$	$1,54 \pm 0,30$ $p_{1-4} > 0,05$	$121,85 \pm 15,7$

Изучение иммобилизации различных гепаринов на эпоксиобработанный биоматериал

Для определения количества иммобилизованных гепаринов были использованы образцы ксеноартерий и ксеновен, консервированные ДЭЭ. При оценке количества гепарина, сорбированного артериальными образцами, по реакции с 0-толуидиновым синим, была отмечена максимальная сорбция гепарина «Белмедпрепарат» – $6,6 + 0,9$ мкг/мг сухой ткани (рис. 5а). Количество иммобилизованного Эноксапарина и нефракционированного «Биохеми» было значительно меньше по сравнению с гепари-

ном «Белмедпрепарат» и составило $3,6 + 0,5$ мкг/мг и $3,1 + 0,5$ мкг/мг ($p < 0,05$) соответственно.

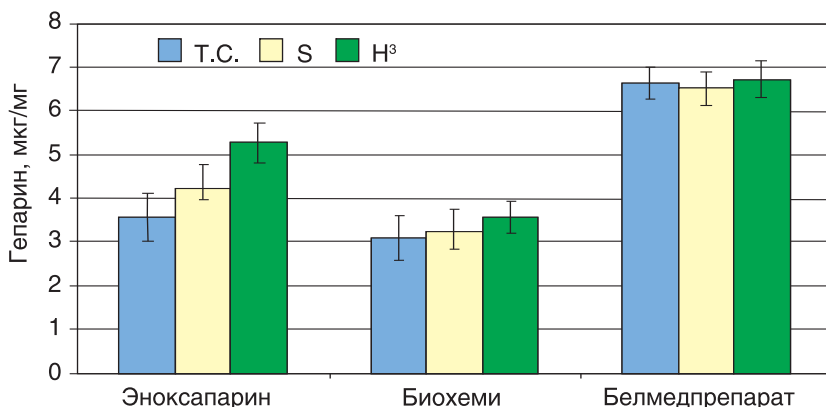


Рис. 5а. Количество различных антикоагулянтов (мкг/мг сухой ткани), иммобилизованных на ксеноартериях, определенное различными методами: Т.С. – реакция с толуидиновым синим, S – по содержанию серы, H³ – при помощи радиоактивной метки

Количество иммобилизованного гепарина, определенного при помощи радиоактивной метки H³, совпадает с данными, полученными толуидиновым методом: «Белмедпрепарат» сорбировался в количестве $6,7 + 0,4$ мкг/мг, гепарин «Биохеми» – $3,6 + 0,3$ мкг/мг. В то же время количество Эноксапарина, определенного радиоактивным методом, составило $5,3 + 0,5$ мкг/мг, что на 52% больше количества, полученного с использованием толуидинового метода ($p < 0,05$). Результаты определения количества иммобилизованного гепарина по содержанию серы подтвердили полученную ранее зависимость – наибольшие показатели были отмечены при иммобилизации гепарина «Белмедпрепарат» – $6,5 + 0,6$ мкг/мг; количество сорбированного гепарина «Биохеми» было на 50% ($p < 0,05$), а Эноксапарина – на 35% ($p < 0,05$) меньше, чем количество гепарина «Белмедпрепарат».

При изучении количественных параметров модификации антикоагулянтами образцов ксеновен была получена аналогичная зависимость (рис. 5б). При оценке количества иммобилизованного гепарина методом связывания с толуидиновым синим наиболее высокие значения были отмечены при использовании «Белмедпрепарата» – $4,1$ мкг/мг сухой ткани. Количество иммобилизованного Эноксапарина ($2,2$ мкг/мг) было в 2 раза, а нефракционированного гепарина «Биохеми» ($1,5$ мкг/мг) – в 2,7 раза меньше ($p < 0,01$). Методики определения при помощи радиоактивной метки и по количеству серы продемонстрировали аналогичную закономерность.

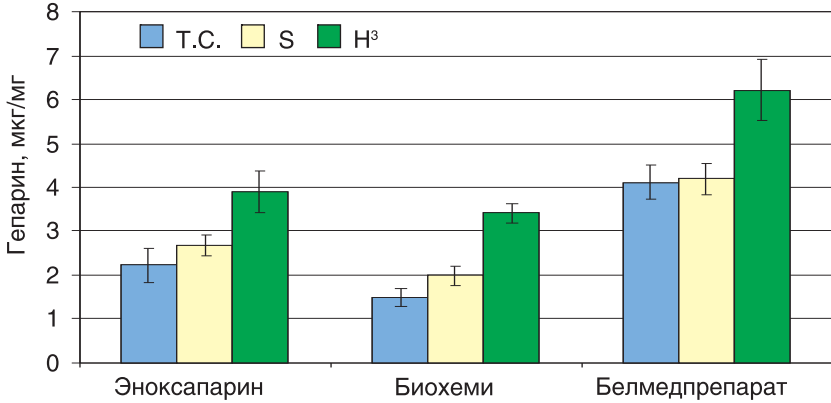


Рис. 5б. Количество различных антикоагулянтов (мкг/мг сухой ткани), иммобилизованных на ксеновенах, определенных различными методами: Т.С. – реакция с толуидиновым синим, S – по содержанию серы, H³ – при помощи радиоактивной метки

Далее был выполнен сравнительный анализ эффективности связывания гепарина образцами ксеностворок и ксеноперикарда, консервированных индивидуальным ДЭЭ и смесями эпоксидных соединений СМ1, СМ2 и СМ3 и дополнительно модифицированных нефракционированным гепарином «Белмедпрепарат».

Результаты проведенных исследований показали, что количество иммобилизованного гепарина зависит не только от используемого консерванта, но и от вида биоматериала. Так, образцы аортальных ксеностворок связывали гепарин в 1,6–1,8 раза более активно ($p < 0,01$), чем образцы ксеноперикарда (рис. 6).

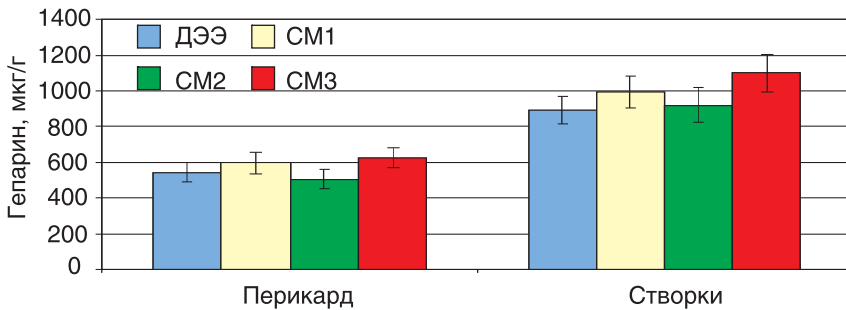


Рис.6. Количество иммобилизованного гепарина в образцах ксеностворок и ксеноперикарда, обработанных различными консервантами (мкг/г сухой ткани). Время сорбции 16 ч

Достоверных различий между образцами, консервированными различными эпоксисоединениями, не установлено.

Для модификации биоматериала наиболее целесообразно использовать нефракционированный гепарин «Белмедпрепарат» и низкомолекулярный Эноксапарин. Наиболее точным и воспроизводимым методом оценки количества иммобилизованного гепарина является метод с использованием радиоактивной метки H^3 . Методы, основанные на связывании антикоагулянта с толуидиновым синим и расчетах по содержанию серы, могут применяться для скрининговых исследований.

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ БИОПРОТЕЗОВ

Изучение структуры поверхности биоматериала методом сканирующей электронной микроскопии

Была проведена оценка *in vitro* гемосовместимых свойств биоматериала, консервированного изучаемыми эпоксидными консервантами и модифицированного гепаринами различной молекулярной массы. Значительное влияние на тромборезистентность биоматериала оказывает структура поверхности – чем ее рельеф ровнее, тем более высокими гемосовместимыми свойствами она обладает.

Индивидуальные эпоксидные соединения и их смеси, состав которых потенциально весьма разнообразен, могут оказывать различное влияние на рельеф и сорбционные свойства поверхности биоматериала. Изучение образцов изучаемых биотканей методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) позволило выявить некоторые особенности структуры поверхности.

Все ксеностворки имели характерное гофрированное строение: «макрогофры» выражены слабо, «микрогофры» в большинстве случаев рельефны, рельеф представляет собой правильно упакованные «жгуты» или ячеистые образования (рис. 7). Однако в зависимости от использованного эпоксиконсерванта рельеф поверхности образцов различался. Поверхность ДЭЭ-обработанных ксеностворок более рельефна по сравнению с образцами, консервированными эпоксисмесями (рис. 7а). Поверхность, близкая по структуре к ДЭЭ-консервированной, отмечена у образцов, обработанных СМЗ (рис. 7г). Наиболее ровный рельеф придает аортальным ксеностворкам консервация эпоксисмесью СМ1.

Полученные различия вполне объяснимы, учитывая структуру препаратов, входящих в состав эпоксисмесей, и их соотношения. Преобладание в составе смеси СМЗ высокомолекулярного препарата В4 с разветвленной структурой обеспечивает высокую плотность сшивки коллагеновых волокон, что оказывает выраженное влияние и на структуру поверхности. Длина углеводородной цепи препарата В1 в 2 раза превышает длину

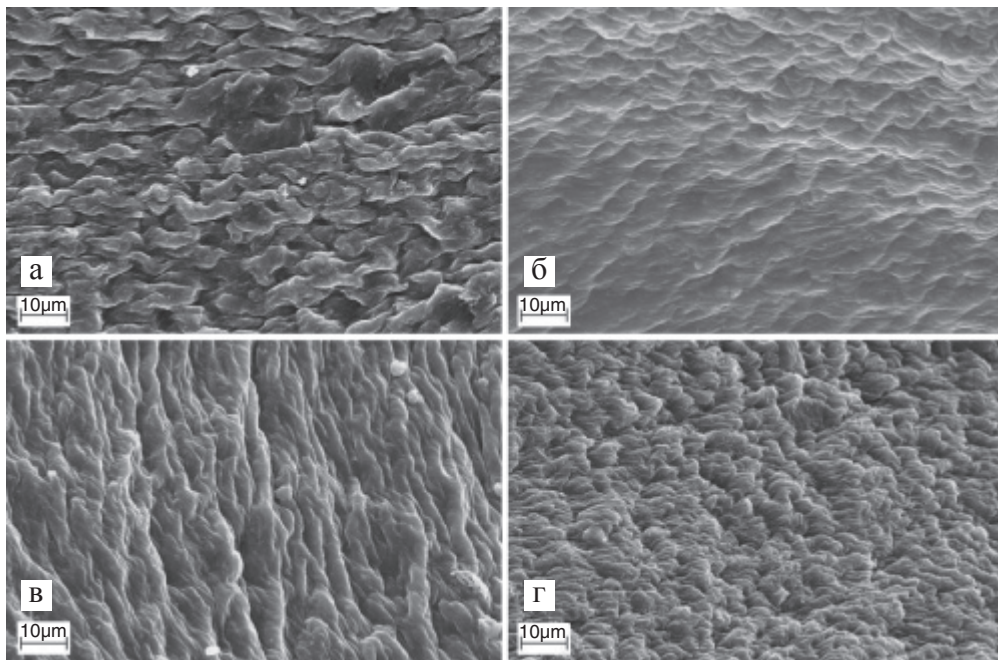


Рис. 7. Сканирующая электронная микроскопия поверхности ксеностворок, обработанных 5% раствором: а) ДЭЭ, б) СМ1; в) СМ2; г) СМ3. × 3000

ДЭЭ, что снижает плотность сшивки коллагеновых волокон в образцах, обработанных СМ1, и как следствие, формирует более сглаженный рельеф поверхности.

При изучении ксеноперикарда было отмечено, что образцы, обработанные ДЭЭ и СМ3, также имели схожую структуру поверхности – «микрогофры» рельефны, вытянуты. В образцах, консервированных СМ1, «микрогофры» образуют ячеистые структуры с относительно ровными ячейками. Наиболее ровная поверхность была отмечена у образцов, консервированных СМ1 и СМ2.

Дополнительная модификация антикоагулянтами обеспечивает сглаживание рельефа образцов, консервированных всеми изучаемыми эпоксисоединениями. Низкомолекулярный Эноксапарин, в отличие от НФГ, образует более равномерное покрытие, сквозь которое проступают лишь контуры «микрогофр». Наиболее ровный рельеф после модификации Эноксапарином отмечен в образцах ксеноперикарда, обработанных СМ1.

Особенно важен ровный рельеф поверхности для сосудистых протезов, имеющих большую площадь контакта с кровью. Структура поверхности образцов ксеноартерий, консервированных различными эпоксисоединениями, имеет свои характерные особенности. В биоматериале,

обработанном ДЭЭ, поверхность более рыхлая по сравнению с образцами, консервированными эпоксисмесями (рис. 8а). «Макро-» и «микрогофры» упорядочены. Рельеф поверхности образцов, консервированных СМ1, по структуре был наиболее близок к образцам, обработанным ДЭЭ (рис. 8б).

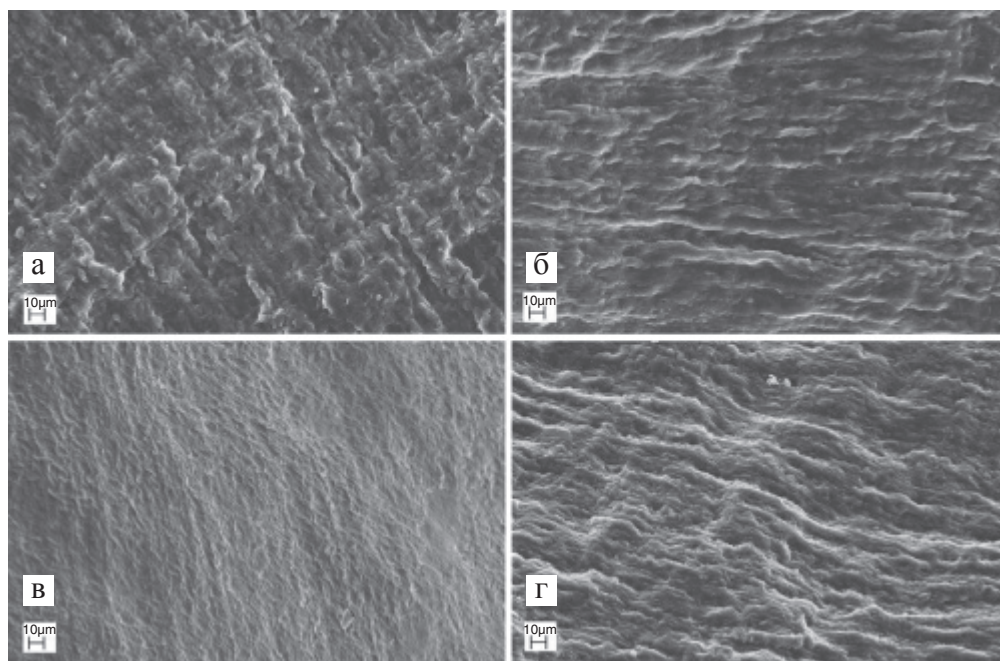


Рис. 8. Сканирующая электронная микроскопия поверхности ксеноартерий, обработанных 5% раствором: а) ДЭЭ; б) СМ1; в) СМ2; г) СМ3. × 1000

Характерная особенность структуры поверхности, выявленная при изучении створок и перикарда, присутствует и у образцов ксеноартерий, обработанных СМ3 – поверхность имеет волнообразный рельеф и наиболее плотную упаковку «микрогофр». Наиболее ровную поверхность приобрел биоматериал, консервированный СМ2 – в данных образцах микрорельеф более однороден и упорядочен, «макрогофры» отсутствуют, «микрогофры» сглажены (рис. 8в).

Обработка НФГ привела к сглаживанию «микро-» и «макрогофр» у всех эпоксидобработанных образцов. Наиболее ровный рельеф отмечен для образцов, консервированных СМ2. В сравнении с НФГ Эноксапарин оказал более выраженный эффект сглаживания – поверхность биоматериала ровная, однородная (рис. 9). Наиболее гладкий рельеф отмечен у сегментов ксеноартерий, обработанных СМ2 и модифицированных низкомолекулярным Эноксапарином (рис. 9г).

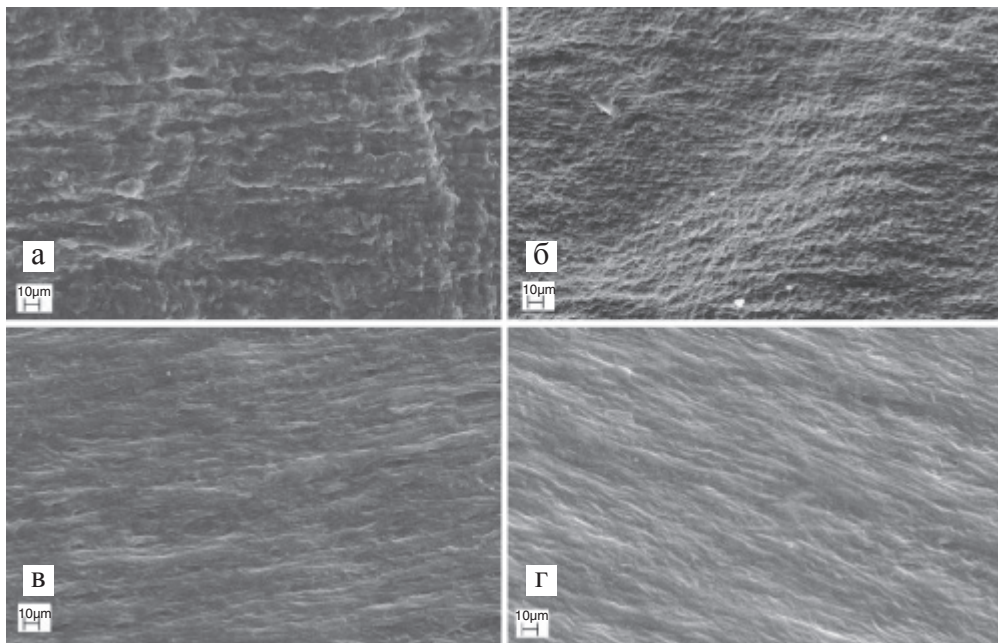


Рис. 9. Сканирующая электронная микроскопия поверхности ксеноартерий, обработанных по схеме: а) ДЭЭ+НФГ; б) ДЭЭ+НМГ; в) СМ2+НФГ; г) СМ2+НМГ. $\times 1000$

Более ровный рельеф поверхности биоматериала, модифицированного Эноксапарином, вероятно, обусловлен различиями химической структуры изучаемых антикоагулянтов. Для низкомолекулярных гепаринов характерны короткие полисахаридные цепи – 16–18 моносахаридных единиц. В структуре НФГ минимальная длина полисахаридной цепи составляет не менее 25–32 моносахаридных единиц. Таким образом, Эноксапарин, благодаря меньшему размеру молекул, образует более компактное, ровное покрытие на поверхности биоматериала.

Изучение ксеновен при помощи СЭМ показало, что поверхность образцов, консервированных различными эпоксисоединениями, имеет продольные складки, образуя тем самым рельеф, близкий по структуре к рельефу артерий. Поверхность образцов, консервированных ДЭЭ, наиболее подвержена изменениям – складчатость выражена, образует своеобразные гребни по всей поверхности биоматериала. Образцы, консервированные эпоксидными смесями, имеют более ровный рельеф поверхности. Ксеновены, обработанные СМ1 и СМ2, обладают волнообразным рельефом, а консервация СМ3 придает поверхности складчатый характер, но менее выраженный, чем при использовании ДЭЭ.

Иммобилизация гепарина, как НФГ, так и Эноксапарина, позволяет изменить рельеф поверхности венозных образцов. Рельеф поверхности

вены сглаживается, становится более упорядоченным, гепарин как бы заполняет углубления на поверхности биоматериала, тем самым выравнивая рельеф.

Однако в отличие от артерий, где скорость кровотока достаточно высока и время контакта клеток и белков крови с поверхностью протеза минимально, в венозных сосудах скорость кровотока во много раз ниже, поток крови нередко принимает турбулентный характер. Помимо этого, венозной крови свойственно состояние гиперкоагуляции. Эти особенности венозного кровотока влекут за собой увеличение времени контакта крови с поверхностью протеза и, соответственно, большую активацию компонентов крови, поэтому клапаносодержащим венозным протезам необходимо обеспечить максимально гладкую, тромборезистентную поверхность.

Для модификации ксеновен был предложен метод стадийной модификации «гепарин–альбумин–гепарин». Преимущество данного метода состоит в том, что, во-первых, слои альбумина и гепарина позволяют дополнительно сгладить рельеф поверхности, во-вторых, комплекс «альбумин–гепарин» может усиливать антитромбогенный эффект антикоагулянта.

Данные СЭМ показали, что послойная модификация «НФГ–альбумин–НФГ» позволяет дополнительно сгладить рельеф поверхности. Поверхность образцов, модифицированная по схеме «Эноксапарин+альбумин+Эноксапарин», имеет наиболее гладкий рельеф. Для образцов, консервированных ДЭЭ и СМ1, обработка как «НФГ+альбумин+НФГ», так и «НМГ+альбумин+НМГ» позволила существенно сгладить рельеф поверхности. В большей степени данный эффект коснулся образцов с базовой консервацией СМ3 (рис. 10). Альбумин и Эноксапарин равномерно заполнили углубления рельефа, создав на поверхности ксеновен ровное покрытие.

Таким образом, изучение поверхности биоматериала с использованием СЭМ показало, что эпоксиконсерванты оказывают индивидуальное воздействие на рельеф биоткани. Значительное влияние оказывает состав смесей и структура эпоксидных препаратов, входящих в состав консервирующего раствора. Оптимальный рельеф поверхности достигается при использовании СМ1 – для консервации створок аортального клапана и СМ2 – для обработки ксеноперикарда и ксеноартерий. Для консервации ксеновен оптимально использовать СМ3.

Дополнительная модификация гепарином позволяет сгладить рельеф, сформированный в процессе базовой консервации. Наибольший сглаживающий эффект оказывает иммобилизация низкомолекулярного гепарина – Эноксапарина. Максимально гладкий рельеф поверхности ксеновен обеспечивает послойная модификация «Эноксапарин–альбумин–Эноксапарин».

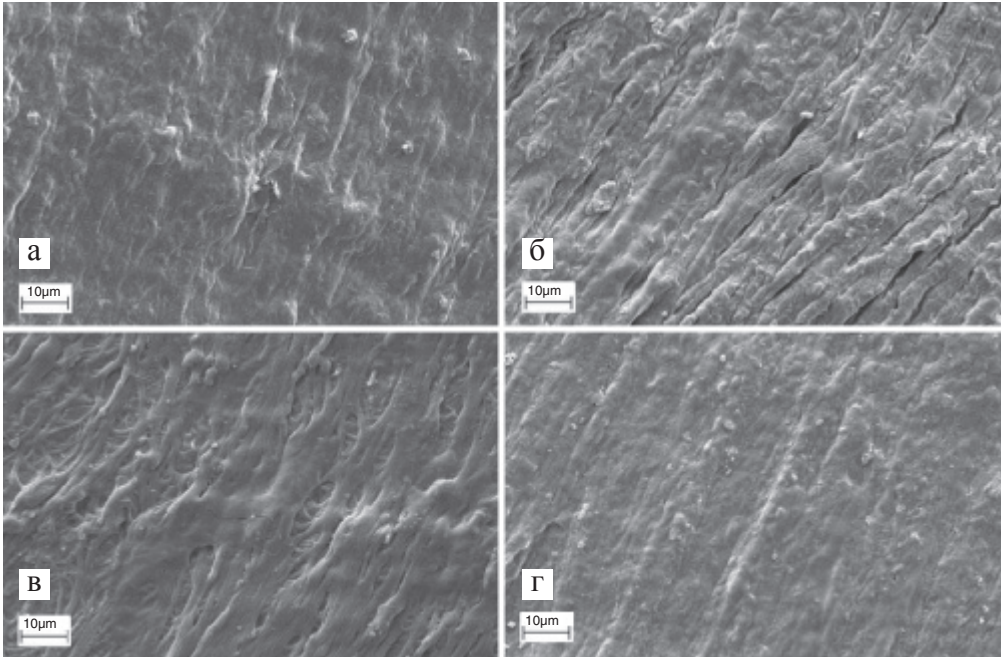


Рис. 10. Сканирующая электронная микроскопия поверхности ксеновев, с базовой консервацией СМЗ и дополнительно модифицированных: а) НФГ; б) по схеме «НФГ–альбумин–НФГ»; в) НМГ; г) по схеме «НМГ–альбумин–НМГ». $\times 3000$

Взаимодействие поверхности ксеноартерий с компонентами крови

При имплантации ксенопротеза в сосудистое русло большое значение имеют первые минуты его контакта с кровью: в этот период происходит адсорбция белков плазмы и адгезия тромбоцитов на луминальной поверхности протеза. От состава и количества сорбированных белков зависит дальнейшая «судьба» протеза.

Результаты исследований показали, что через 5 минут контакта с кровью на поверхности образцов, обработанных эпоксисмесями, количество сорбировавшегося белка достоверно меньше ($p < 0,05$), чем на образцах, консервированных ДЭЭ (рис. 11а). Оптимальными параметрами отличаются сегменты ксеноартерий, консервированных СМ2 – в образцах этой группы отмечено минимальное количество белковых депозитов. После модификации ксеноартерий гепаринами количество сорбированных белков значительно снижается. На ДЭЭ-консервированных образцах после модификации НФГ количество белковых отложений уменьшается 1,7 раза ($p < 0,01$), а при использовании Эноксапарина – в 3,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с немодифицированными образцами. Для ксеноартерий, об-

работанных СМ1, дополнительная модификация антикоагулянтами позволила в 2,2 раза ($p < 0,01$) снизить количество сорбированных белков.

Для образцов, консервированных СМ2 и СМ3, эффект гепаринизации не столь выражен – снижение количества сорбированного белка не имеет статистической достоверности ($p > 0,05$), при этом различий в использовании НФГ или Эноксапарина не выявлено. С другой стороны, на образцах, консервированных СМ2 и СМ3, исходно сорбировалось минимальное количество белков. В то же время к 90 мин контакта с кровью на образцах, обработанных эпоксисмесями, количество сорбированных белков увеличилось всего в 3 раза, в то время как на образцах, консервированных ДЭЭ, данный показатель возрос в 9 раз (рис. 11б).

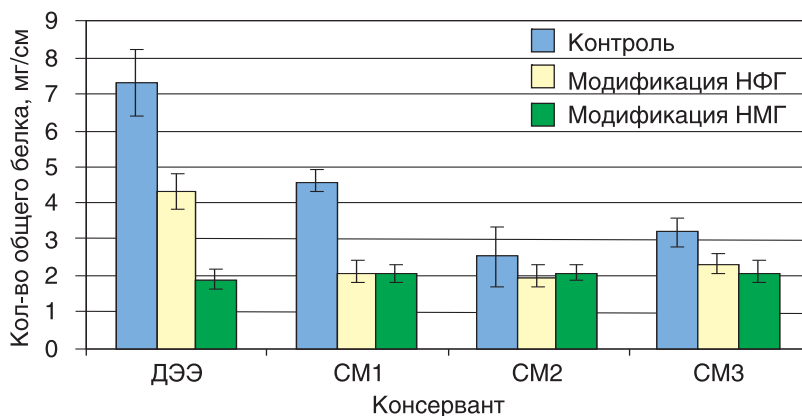


Рис. 11а. Количество сорбировавшихся белков крови на образцах ксеноартерий, обработанных различными способами. Длительность контакта с кровью 5 мин

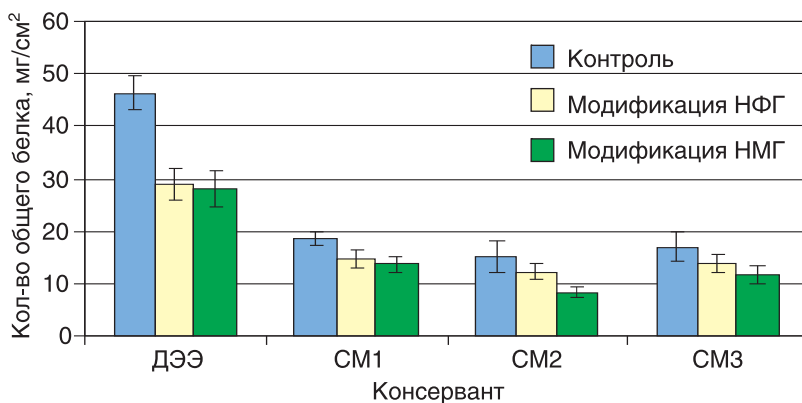


Рис. 11б. Количество сорбировавшихся белков крови на поверхности ксеноартерий, обработанных различными способами. Длительность контакта с кровью 90 мин

Исследование сорбции протеинов позволило утверждать, что дополнительная обработка биоматериала гепаринами достоверно ($p < 0,05$) снижает количество сорбированных белков в 1,2–1,4 раза. Различия при использовании НФГ и Эноксапарина недостоверны ($p > 0,05$). Наименьшее количество белков сорбировано на ксеноартериях, консервированных СМ2 и дополнительно модифицированных Эноксапарином.

Модификация антикоагулянтом позволила не только уменьшить количество сорбированных белков, но и повлияла на их состав, сдвинув процесс сорбции в сторону альбумина и «легких» иммуноглобулинов. На образцах, консервированных СМ2 и модифицированных Эноксапарином, сорбировалось до 80% альбумина. Среди сорбировавшихся иммуноглобулинов около 95% представлены IgG.

Преимущественная сорбция альбумина и IgG препятствует адгезии и контактной активации тромбоцитов, что подтвердили результаты проведенных исследований. При взаимодействии с поверхностями, дополнительно модифицированными как нефракционированным гепарином, так и Эноксапарином, активация тромбоцитов значительно снижается (рис. 12). Минимальная контактная активация тромбоцитов отмечена для образцов, консервированных СМ2 и модифицированных Эноксапарином.

Контактная активация тромбоцитов также зависит от способа обработки биоматериала. Поверхность ГА-обработанного биоматериала более интенсивно провоцирует активацию тромбоцитов, чем эпоксиобработанного. Модификация эпоксиобработанных ксеноартерий как НФГ, так и Эноксапарином препятствует адгезии тромбоцитов на поверхности биоматериала.

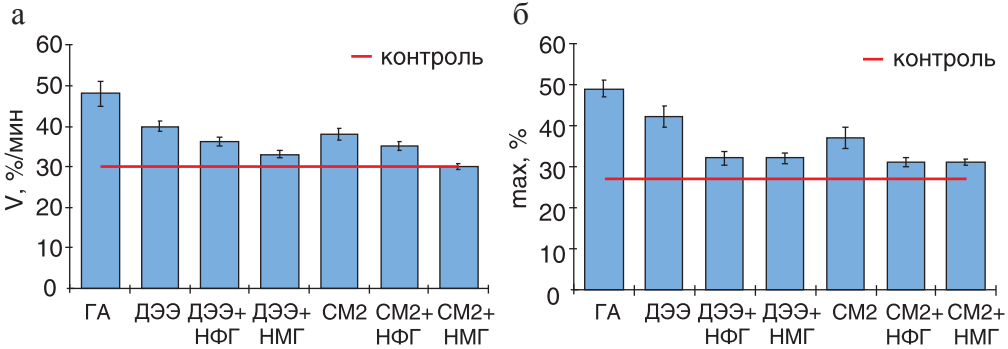


Рис. 12. Показатели скорости (а) и максимума (б) агрегации тромбоцитов в зависимости от базовой модификации и дополнительной обработки гепарином (НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин Эноксапарин)

Полученные результаты позволяют утверждать, что на гемосовместимость биоматериала значительное влияние оказывают такие факторы, как рельеф поверхности, полученный в процессе консервации, и свойс-

тва антикоагулянта, используемого для модификации биоткани. В свою очередь, рельеф и свойства поверхности, приобретенные в процессе обработки, определяют количество и состав протеинов, сорбирующихся на биоматериале при контакте с кровью. Обоснованный подбор консерванта и антикоагулянта позволяет оптимизировать свойства поверхности биоматериала.

Для ксеноартерий базовая консервация эпоксистесью SM2 с последующей иммобилизацией низкомолекулярного Эноксапарина позволяет создать поверхность с гладким и упорядоченным рельефом, обладающую наименьшей контактно-активационной способностью в отношении тромбоцитов, низкой сорбционной активностью по отношению к белкам плазмы крови.

ВЛИЯНИЕ ШОВНОГО МАТЕРИАЛА НА БИОСОВМЕСТИМОСТЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ БИОПРОТЕЗОВ

Исследовано влияние шовного материала на гемосовместимость зоны анастомозов, выполненных нитями Prolene, PDS и TiNi. Данные СЭМ показали, что через 5 мин контакта с кровью в зоне анастомоза белковые депозиты визуализируются во всех исследуемых образцах (рис. 13).

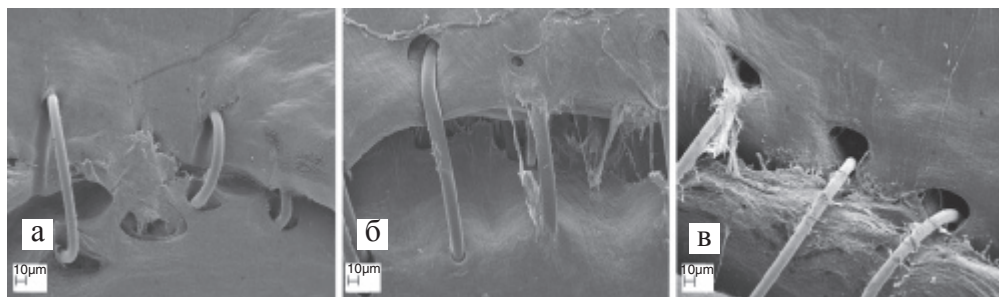


Рис. 13. Сканирующая электронная микроскопия зоны анастомозов после 5 мин контакта с кровью, выполненных: а – нитью Prolene; б – нитью PDS; в – нитью TiNi. × 150

При использовании нити TiNi белковый слой более компактен, покрывает зону анастомоза в виде пленки. В зоне анастомозов из PDS отмечены более массивные, рыхлые отложения белков. Еще более массивные белковые депозиты, простирающиеся за пределы анастомоза, отмечены при исследовании нити Prolene. При большем увеличении видно, что среди белковых отложений находится большое количество форменных элементов крови, свидетельствующее о формировании красного тромба (рис. 14).

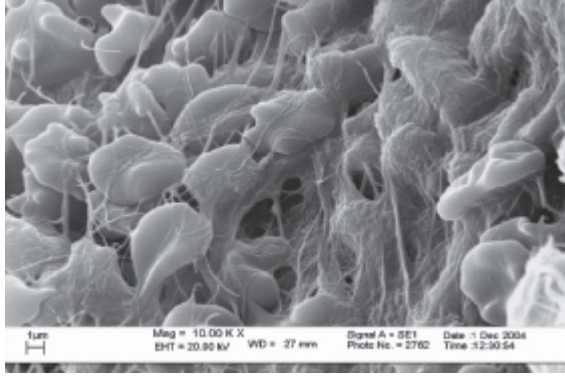


Рис. 14. Сканирующая электронная микроскопия зоны анастомоза, выполненного нитью Prolene, после 5 минут контакта с кровью. Образование красного тромба. $\times 10\ 000$

Помимо этого, при использовании нитей Prolene и PDS около 80% эритроцитов, вовлеченных в формирование красного тромба, трансформированы в эхиноциты (рис. 15). Появление эхиноцитов свидетельствует о неблагоприятном воздействии, в частности о реакции эритроцитов на инородное тело. В отличие от Prolene и PDS в зоне анастомоза, выполненного нитью из TiNi, отмечены лишь единичные эхиноциты.

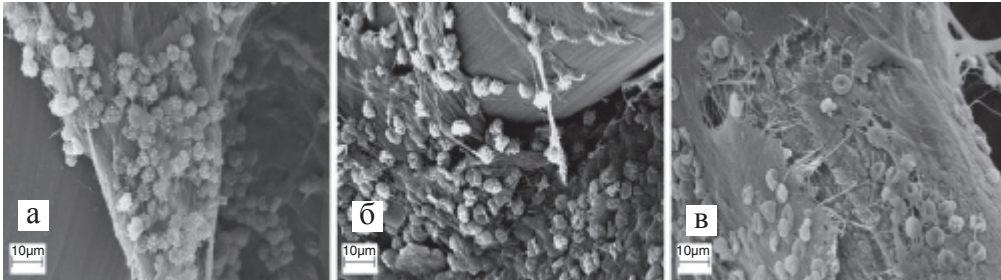


Рис. 15. Сканирующая электронная микроскопия эритроцитов и эхиноцитов в зоне анастомозов после 5 мин контакта с кровью, выполненных: а – нитью Prolene; б – нитью PDS; в – нитью TiNi. $\times 3000$

Модификация зоны анастомозов НФГ позволила нормализовать реакцию эритроцитов. Помимо благоприятного влияния на эритроциты модификация гепарином зоны анастомозов способствовала снижению количества белковых отложений, что морфологически проявилось в более компактном расположении слоя протеинов.

К 120-й минуте контакта с кровью зона анастомоза, выполненного TiNi, равномерно покрыта слоем белка. Более рыхлый слой протеинов от-

мечен в зоне анастомоза, прошитого PDS. Наиболее массивные, рыхлые белковые отложения с грубой структурой характерны для анастомозов, выполненных Prolene.

Изучение поверхности самого шовного материала показало, что нить Prolene на протяжении всего контакта с кровью оставалась гладкой, интактной к белкам крови: шовный материал как бы провоцировал массивную сорбцию белка, но сам не участвовал в процессе (рис. 16). Нить TiNi обладала шероховатой поверхностью, в процессе контакта с кровью покрывалась протеинами и, сливаясь с адсорбированными белками, образовала равномерное покрытие зоны анастомоза.

Поверхность нити PDS к 120-й минуте контакта с кровью помимо протеинов была покрыта и адгезированными форменными элементами крови.

Как показали полученные результаты, реакция компонентов крови на шовный материал различается и зависит от вида используемых нитей. Модификация гепарином оказывает положительное влияние на процессы, протекающие в зоне анастомоза в первые часы контакта с кровью. Так как при имплантации кардиоваскулярных протезов рассасывающийся шовный материал не используется, дальнейшие сравнительные исследования проводили с нитями Prolene и TiNi.

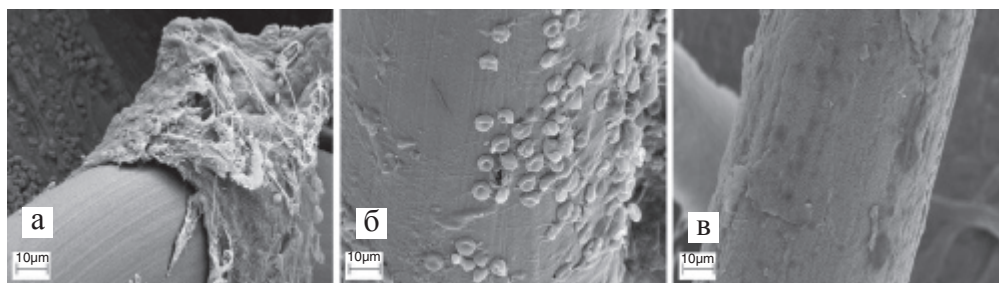


Рис. 16. Сканирующая электронная микроскопия поверхности шовного материала после 120 минут контакта с кровью: а – нить Prolene; б – нить PDS; в – нить TiNi. × 1500

Изучение динамики сорбции белков крови в зоне анастомоза позволило установить, что нить TiNi обладает гемосовместимыми свойствами в большей мере, чем Prolene – через 120 минут контакта с кровью на анастомозах, выполненных TiNi, сорбировалось меньше белков ($p < 0,01$) (рис. 17). Предварительная модификация анастомозов нефракционированным гепарином позволила снизить сорбцию протеинов, причем на анастомозах, выполненных нитью Prolene, количество сорбировавшихся белков было почти в 2 раза меньше, чем на немодифицированных.

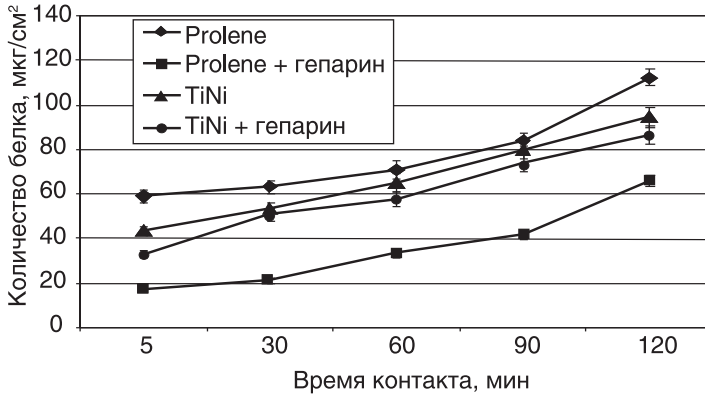


Рис. 17. Количество сорбированных белков в зоне анастомозов после контакта с кровью (мкг/см²). Влияние шовного материала и дополнительной модификации гепарином

Обработка гепарином зоны анастомоза, прошитого TiNi, практически не повлияла на количество сорбированных белков. Возможно, это обусловлено тем, что во время контакта с кровью сама нить покрывается слоем протеинов, что в итоге увеличивает суммарное количество сорбированного белка. Полученный результат едва ли следует рассматривать как отрицательный, поскольку на риск тромбообразования в зоне анастомоза в большей степени оказывает влияние характер сорбции протеинов (их видовая специфичность и последовательность), а также адгезия и агрегация тромбоцитов.

Как показал качественный анализ протеинов, сорбированных в зоне анастомозов, выполненных Prolene, после 30 минут контакта с кровью белковый слой состоит на 55–60% из альбумина, на 10% – из трансферина, остальная часть протеинов приходится на иммуноглобулины IgG, IgA и IgM, и до 90-й минуты контакта с кровью состав белков не изменяется. При использовании TiNi к 30 минутам контакта белковый слой представлен: альбумин – 60%, трансферин – 18% и иммуноглобулины – 20%. К 90 минутам контакта с кровью соотношение белков несколько изменилось – альбумин составил 66–70%, трансферин – не более 7%, а иммуноглобулины – около 6%, причем основная доля представлена IgG. Модификация нефракционированным гепарином зоны анастомозов, выполненных как Prolene, так и TiNi, позволила оптимизировать состав сорбированных белков – сорбция протеинов сместилась в сторону альбумина и иммуноглобулинов. На анастомозах, выполненных TiNi и модифицированных гепарином, на всем протяжении эксперимента доля сорбированного альбумина составляла 75–85 %, трансферина – не более 4–6% и IgG – 6–9%.

Таким образом, дополнительная модификация нефракционированным гепарином зоны анастомозов, выполненных как TiNi, так и Prolene, из-

менила избирательность сорбции протеинов крови в пользу альбумина и иммуноглобулинов малой молекулярной массы, что, в свою очередь, позволяет надеяться на снижение риска тромбообразования. Помимо этого, значительно снизились показатели агрегации тромбоцитов; максимальное снижение скорости агрегации тромбоцитов отмечено при контакте крови с анастомозами, выполненными нитью TiNi и модифицированными нефракционированным гепарином (рис. 18).

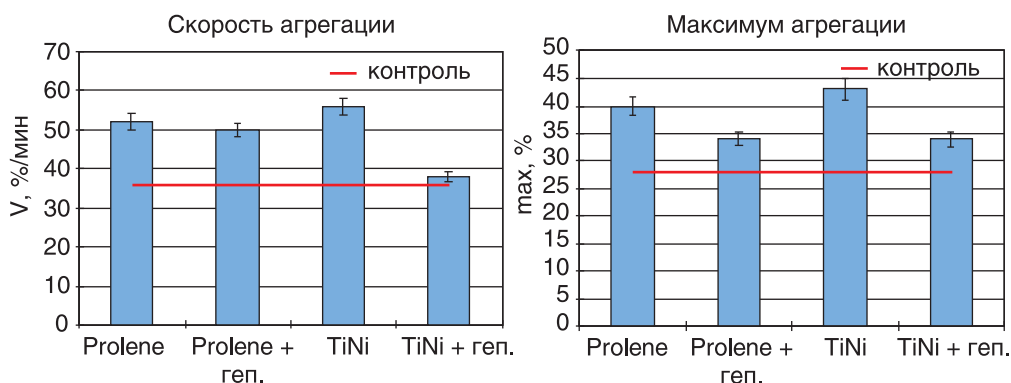
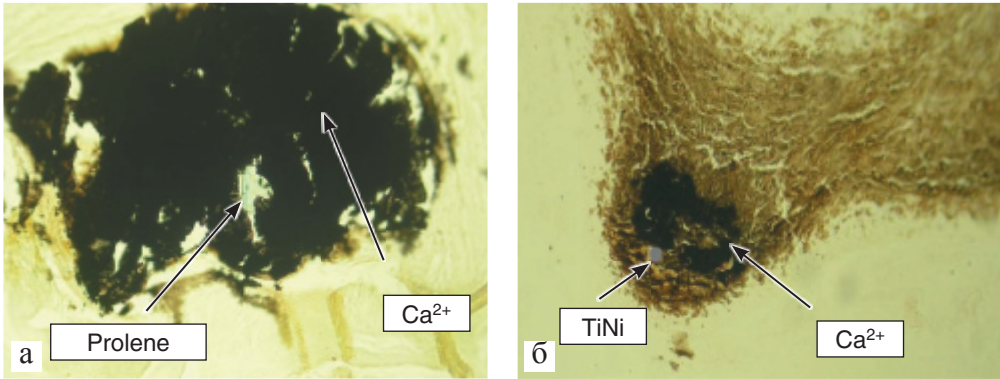


Рис. 18. Показатели скорости и максимума агрегации тромбоцитов в зависимости от шовного материала и дополнительной обработки гепарином

Изучение кальций-связывающей активности биоматериала, прошитого Prolene и TiNi, показало, что шовный материал способен провоцировать образование кальциевых депозитов. Установлено, что характер накопления кальция зависит от качественных характеристик шовного материала. В образцах, прошитых TiNi, отложения кальция располагались вокруг шовного материала и имели мелкозернистую форму. За пределами кальциатов коллагеновые волокна сохраняли извитость и компактное расположение (рис. 19). Напротив, использование нити Prolene провоцировало образование крупных кальциевых депозитов, причем не только в перилигатурной зоне, но и в других отделах аортальной створки, при этом коллагеновые волокна приобретали рыхлое расположение.

Оценка количества кальция в биоматериале после подкожной имплантации лабораторным животным показала, что применение нити Prolene достоверно провоцирует кальцификацию консервированных аортальных створок – через два месяца после имплантации количество кальция в биоматериале возрастает в 63 раза ($p < 0,001$), при использовании TiNi данный показатель увеличился в 17,5 раза ($p < 0,001$), а нити PDS – в 15 раз ($p < 0,001$).



**Рис. 19. Отложения кальция вокруг шовного материала:
а – нить Prolene; б – нить TiNi. Окраска по Коссу. × 200**

Модификация опытных образцов нефракционированным гепарином позволила значительно снизить интенсивность отложения кальция в биоматериале. В образцах, прошитых нитью Prolene, уровень кальция снизился почти в 3 раза (до $58,6 \pm 4,53$ мг/г) ($p < 0,01$), прошитых PDS – в 3,4 раза (до $10,6 \pm 1,7$ мг/г) ($p < 0,01$), а при использовании TiNi – в 10 раз (до $4,3 \pm 0,6$ мг/г) ($p < 0,001$), что незначительно превысило метаболический уровень кальция в биоматериале.

В целом проведенные исследования показали, что шовный материал оказывает значительное влияние на реакцию плазменных белков и форменных элементов крови в зоне сосудистого анастомоза, и кроме того, способен провоцировать кальцификацию биоткани протезов клапанов сердца. Доказано, что удовлетворительными параметрами био- и гемосовместимости обладает нить TiNi. Дополнительная модификация гепарином позволяет минимизировать негативное влияние шовного материала в зоне анастомоза.

ВЫВОДЫ

1. Качественные показатели сшивки эпоксисоединениями фибриллярных белков биоматериалов различной видовой и тканевой принадлежности однотипны и заключаются в образовании связей со свободными остатками лизина, гидроксизина, метионина, гистидина и тирозина. Максимальную суммарную плотность поперечной сшивки ткани артерий и перикарда крупного рогатого скота обеспечивает консервация диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ), вен – эпоксидной смесью СМ3 и створок аортального клапана свиньи – эпоксидной смесью СМ1.

2. Все исследованные эпоксидные консерванты придают биоматериалу удовлетворительные физико-механические свойства. Наличие в составе

консервирующей смеси эпокисоединений с разветвленной структурой углеводородной цепи определяет повышение прочности биоматериала: максимальные показатели прочности обеспечивает эпокисмесь СМ3 с наибольшим содержанием 1,2,3,4,6-Пента-О- $\{1-[(\text{глицидилокси})\text{этокси}]\text{этил}\}$ - α -D-глюкопиранозы.

3. Значительное влияние на рельеф поверхности ксеногенного биоматериала оказывает структура эпокисидных соединений и состав их смесей. Эпоксидная смесь СМ1 положительно влияет на рельеф поверхности створок аортального ксеноклапана и ксеноперикарда, СМ2 – на поверхность ксеноартерий. Модификация биоматериала низкомолекулярным Эноксапарином натрия позволяет максимально сгладить рельеф поверхности биоматериала.

4. Основанные на разных подходах методы определения иммобилизованного гепарина (реакция с толуидиновым синим, использование радиоактивной метки и оценка количества серы) позволяют получить сопоставимые результаты. Наиболее высокие количественные параметры иммобилизации демонстрирует нефракционированный гепарин «Бел-медпрепарат».

5. Консервация ксеноартерий эпокисоединениями обеспечивает сведение к минимуму адгезии и значительное снижение агрегации тромбоцитов. Модификация антикоагулянтами повышает антиагрегационный эффект консервации эпокисоединениями. Наиболее эффективно снижает показатели агрегации тромбоцитов консервация эпоксидной смесью СМ2 с последующей модификацией низкомолекулярным Эноксапарином.

6. Состав и динамика формирования белковых слоев на поверхности биоматериала в первые часы контакта с кровью в значительной мере зависят от способа базовой консервации и дополнительной модификации. На поверхности ксеноартерий, консервированных СМ2 и модифицированных низкомолекулярным Эноксапарином, сорбируется преимущественно альбумин, что определяет высокую гемосовместимость биоматериала.

7. Для создания протеза венозного клапана перспективно использовать эпоксиобработанные клапаносодержащие венозные сегменты крупного рогатого скота. Консервация эпокисмесью СМ3 с дополнительной модификацией по схеме «Эноксапарин–альбумин–Эноксапарин» обеспечивает удовлетворительные физико-механические свойства биоматериала и максимально гладкий рельеф поверхности.

8. Шовный материал способен оказывать значительное негативное влияние на гемосовместимость зоны анастомозов: провоцировать сорбцию высокомолекулярных белков крови, вызывать трансформацию эритроцитов и потенцировать агрегацию тромбоцитов. Модификация зоны анастомоза гепарином позволяет значительно снизить уровень негативного воздействия шовного материала на компоненты крови: уменьшается

контактная активация тромбоцитов, сорбция белков крови смещается в пользу альбумина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения прочности биоматериала целесообразно включать в состав консервирующего раствора препарат 1,2,3,4,6-Пента-О-{1-[(глицидилокси)этокси]этил}- α -D-глюкопиранозу, для повышения эластичности – добавлять препарат Ди-1-[2-(глицидилокси)этокси] этиловый эфир диэтиленгликоля.

2. При создании тромборезистентных биопротезов артерий возможно использование эпоксисмеси СМ2, биопротезов клапанов сердца и изделий из ксеноперикарда – эпоксисмеси СМ1, биопротезов венозного клапана – СМ3.

3. Для эффективной антитромботической модификации кардиоваскулярных биопротезов перспективно применение низкомолекулярного гепарина – Эноксапарина натрия (Клексан). Для придания тромборезистентных свойств поверхности протеза венозного клапана целесообразно использовать послойную модификацию «Эноксапарин–альбумин–Эноксапарин».

4. Метод, основанный на использовании радиоактивной метки НЗ, при оценке количества иммобилизованного гепарина является наиболее точным. Однако для рутинных исследований или сравнительной оценки образцов может быть использован метод определения с толуидиновым синим – менее трудоемкий, легко воспроизводимый и безопасный.

5. В комплекс методов оценки гемосовместимых свойств биоматериала целесообразно включать разработанную модель *in vitro*, позволяющую оценивать морфологические изменения в зоне анастомоза после контакта с кровью, трансформацию компонентов крови, показатели активации тромбоцитов, а также количество и качественный состав адсорбированных белков.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Барбараш Л.С., Журавлева И.Л., Гантимова И.Л., Кудрявцева Ю.А. Влияние факторов реципиента на кальцификацию ксеноимплантатов, консервированных глутаровым альдегидом // Трансплантология и искусственные органы. – 1995. – № 3. – С. 48–52.
2. Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Климов И.А. Разработка новых моделей биопротезов на основе консервации эпоксидными препаратами // Биологические протезы артерий (ред. Барбараш Л.С., Криковцов А.С., Журавлева И.Ю.). – Кемерово, 1996. – С. 171–188.
3. Кудрявцева Ю.А. Новые методы консервации биопротезов для сердечно-сосудистой системы // Биопротезы в сердечно сосудистой хирургии:

- Материалы симпозиума с международным участием. – Кемерово, 1996. – С. 146–151.
4. *Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В.* Влияние рельефа поверхности биоматериала на тромборезистентные свойства ксенососудов, консервированных различными эпоксисоединениями // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов: Материалы юбилейной конференции. Декабрь 1997 г. С.-Петербург. – С. 120–121.
 5. *Zhuravleva I., Kudriavtseva Yu., Borisov V.* New heart valve bioprostheses with high thromboresistance and antibacterial activity // 11th Annual Meeting of the EACTS: Abstracts. – Copenhagen, 1997. – P. 78.
 6. *Барбараи Л.С., Климов И.А., Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю.* Антитромбогенная модификация эпоксиобработанного биоматериала // Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии: Всероссийская конференция с международным участием (21–23 июня 2001 г., Кемерово, Россия). – Новосибирск: ЦЕ-РИС, 2001. – С. 18–19.
 7. *Журавлева И.Ю., Борисов В.В., Климов И.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараи Л.С.* Новое поколение биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2001. – № 3. – С. 248.
 8. *Журавлева И.Ю., Ларионов П.М., Кудрявцева Ю.А., Барбараи Л.С.* Влияние иммобилизованного гепарина и структуры поверхности биоматериала на тромборезистентные свойства биологических протезов // Четвертые научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина, с международным участием: Тезисы докладов. – Новосибирск: Сибмедииздат, 2004. – С. 169.
 9. *Глушкова Т.В., Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Трофимов Б.А.* Влияние различных эпоксисоединений и антикоагулянтов на структуру ксеногенного митрального клапана // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2005. – Т. 6. – № 3 – С. 250.
 10. *Кудрявцева Ю.А., Зинченко С.С., Бураго А.Ю., Глушкова Т.В.* Влияние шовного материала на биосовместимость кардиоваскулярных биопротезов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – М., 2005. – Т. 6. – № 5. – С. 303.
 11. *Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Иванов С.В., Климов И.А., Барбараи Л.С.* Пути и перспективы совершенствования инфраингвинальных артериальных биопротезов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2005. – № 1. – С. 78–83.
 12. *Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Титов А.Т., Опарина Л.А.* Влияние различных консервантов на гемо- и биосовместимость ксеногенного митрального клапана // Материалы Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии», 23–25 сентября, 2006. – Кемерово. – С. 215.
 13. *Барбараи Л.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю., Ануфриев А.И., Казачек Я.В., Кудрявцева Ю.А., Зинец М.Г.* 12-летний опыт использования биопротезов

- для замещения инфраингвинальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2006. – Т. 12. – № 3. – С. 91–97.
14. **Кудрявцева Ю.А., Титов А.Т., Журавлева И.Ю.** Перспектива создания биологического протеза венозного клапана // *Материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Стандартизация медицинских технологий, реабилитация в ангиологии и сосудистой хирургии»*, 12–13 октября 2006г., г. Новокузнецк. – С. 133–134.
 15. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Трофимов Б.А.** Влияние различных консервантов и иммобилизованного гепарина на тромборезистентные свойства артериальных биопротезов // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Стандартизация медицинских технологий, реабилитация в ангиологии и сосудистой хирургии»*, 12–13 октября 2006 г., г. Новокузнецк. – С. 58.
 16. **Кудрявцева Ю.А., Зинченко С.С., Бураго А.Ю., Глушкова Т.В.** Влияние шовного материала на биосовместимость кардиоваскулярных биопротезов // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Стандартизация медицинских технологий, реабилитация в ангиологии и сосудистой хирургии»*, 12–13 октября 2006 г., г. Новокузнецк. – С. 73–74.
 17. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Климов И.А., Барбараиш Л.С.** Сравнительная оценка сшивающей активности новых консервантов из класса эпоксисоединений // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2007. – № 2 (34). – С. 44–48.
 18. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Титов А.Т., Барбараиш Л.С.** Новые технологии повышения биосовместимости биологических протезов клапанов сердца // *Бюллетень НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. – М., 2007. – Т. 8. – № 6. – С. 305.
 19. **Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Веремеев А.В., Лосева С.В., Журавлева И.Ю.** Новая технология антикальциевой обработки биопротезов клапанов сердца // *Бюллетень НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. – М., 2007. – Т. 8. – № 6. – С. 305.
 20. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Зинченко С.С., Титов А.Т., Барбараиш Л.С.** Трансформация зоны анастомоза «биопротез–артерия» при контакте с кровью: влияние шовного материала // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2007. – Т. 13. – № 4. – С. 132–136.
 21. **Niemiec-Cyganek A., Pawlus-Lachecka L., Wszolek J., Strzalka-Mrozik B., Adamaska J., Kudrjavitseva J.A., Jouravleva I., Mazurek U.** Effect of epoxide fixation to degradation of porcine endogenous retrovirus DNA in porcine valves // *The International Journal of artificial organs*. – 2008. – Vol. 31. – N. 7. – P. 627.
 22. **Кудрявцева Ю.А., Зинченко С.С., Журавлева И.Ю., Иванов С.В., Барбараиш Л.С.** Трансформация зоны анастомоза «биопротез–артерия» при контакте с кровью: влияние шовного материала (сообщение II) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 113–117.
 23. **Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю., Опарина Л.А., Хилько М.Я., Трофимов Б.А., Барбараиш Л.С.** Применение смесей моно- и олигоэпоксидных со-

- единений для консервации биологических протезов клапанов сердца // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 1. – С. 79–84.
24. **Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю., Титов А.Т., Барбараи Л.С.** Разработка биологического протеза венозного клапана для лечения клапанной недостаточности // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 3. – С. 64–70.
 25. **Кудрявцева Ю.А., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Барбараи Л.С.** Влияние различных гепаринов на динамику адсорбции белков крови на поверхности биоматериала // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24. – № 1. – С. 83–84.
 26. **Кудрявцева Ю.А., Бурков Н.Н., Сизова И.Н., Журавлева И.Ю., Барбараи Л.С.** Диагностика и выявление факторов риска развития стенозов биопротезов в бедренно-проксимально-подколенной позиции // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24. – № 1. – С. 84.
 27. **Барбараи Л.С., Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Гантимурова И.Л., Леванова Р.Х.** Способ консервации и стерилизации биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Патент РФ № 2350075. Опубликовано 27.03.2009 г., бюл. № 9.
 28. **Барбараи Л.С., Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Гантимурова И.Л., Леванова Р.Х.** Способ стерилизации и предимплантационного хранения биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Патент РФ № 2357766. Опубликовано 10.06.2009 г., бюл. № 16.
 29. **Кудрявцева Ю.А., Бурков Н.Н., Сизова И.Н., Барбараи Л.С.** Комплексный лечебно-диагностический подход у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Выявление факторов риска и диагностика стенозов анастомозов биопротезов в отдаленном периоде после бедренно-проксимально-подколенного протезирования // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». Кемерово, 19–20 июня 2009. – С. 91–92.
 30. **Кудрявцева Ю.А., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Журавлева И.Ю.** Пути повышения тромборезистентности сосудистых биопротезов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». Кемерово, 19–20 июня 2009. – С. 117–118.
 31. **Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Журавлева И.Ю.** Разработка технологий повышения биосовместимости ксеноперикардальных заплат для ангиопластики // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы». Кемерово, 19–20 июня 2009. – С. 119–120.
 32. **Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю., Трофимов Б.А.** Использование новых консервантов класса эпокисоединений для создания биопротеза венозного клапана // Материалы 21-й Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Самара, 29 июня – 1 июля 2009. – С. 217.

33. *Niemiec-Cyganek A., Baranska A., Nozynski J., Pawlus-Lachecka L., Wilozek P., Wszolek J., Kudryavtseva J.A., Barbarash L.S.* Chemical fixed acellular porcine tissue as biomaterials for tissue engineering // The International Journal of artificial organs. – 2009. – Vol. 32. – № 7. – P. 459.
34. *Baranska A., Niemiec-Cyganek A., Wilozek P., Pawlus-Lachecka L., Wszolek J., Kudryavtseva J.A., Barbarash L.S.* The biochemical properties of I acellular porcine valve scaffold fixed with different crosslink agent // The International Journal of artificial organs. – 2009. – Vol. 32. – № 7. – P. 461.
35. **Кудрявцева Ю.А., Тоголева А.Г., Журавлева И.Ю.** Разработка технологии антитромботической модификации биопротеза венозного клапана // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва, 2010. – С. 187.
36. **Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Акентьева Т.Н., Журавлева И.Ю.** Роль шовного материала в кальцификации биопротезов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева, Москва, 2010 г. – С. 189.
37. **Kudryavtseva Ju.A., Toguleva A.G., Nasonova M.V., Zhuravleva I.Ju.** Technology of antithrombotic modification of the venous valve bioprosthesis // 1st Russian – Hellenic Symposium with International participation «Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances Safety and Toxicology Issues»: Abstracts, 3–9 May, 2010, Heraklion, Crete–Greece. – P. 51.
38. **Kudryavtseva Ju.A., Zhuravlyova I.Ju., Trofimov B.A.** Effect of the epoxy preservatives and immobilized heparin on hemocompatibility of arterial bioprostheses // 1st Russian – Hellenic Symposium with International participation «Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances Safety and Toxicology Issues»: Abstracts, 3–9 May, 2010, Heraklion, Crete–Greece. – P. 50–51.
39. **Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Журавлева И.Ю.** Пути повышения биосовместимости ксеноперикардальных заплат для интракардиальной и ангиопластики // Тезисы докладов Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2010. – С. 153–154.
40. **Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В., Барбараш Л.С.** Сравнительный анализ применения различных гепаринов для антитромботической модификации биоматериала // Медицина в Кузбассе. – 2010. – № 3. – С. 17–22.
41. **Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Тоголева А.Г., Акентьева Т.Н., Журавлева И.Ю.** Пути предупреждения тромбозов сосудистых биопротезов // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ», Москва, 2010. – С. 35.
42. **Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С.** Профилактика тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ», Москва, 2010. – С. 36–37.
43. **Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю., Борисов В.В.** Применение различных гепаринов для повышения тромборезистентности биоматериала // Тезисы

- Всероссийской научно-практической конференции «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ», Москва, 2010. – С. 38–39.
44. **Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Бурого А.Ю., Акентьева Т.Н., Журавлева И.Ю.** Использование нефракционированного гепарина с целью предупреждения кальцификации биоматериала // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – № 2. – С. 181–182.
 45. **Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А., Лосева С.В., Журавлева И.Ю.** Предупреждение кальцификации эпоксиобработанного биоматериала с использованием аминодифосфоната // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов», Санкт-Петербург, 2010. – С. 50–51.
 46. **Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Опарина Л.А., Трофимов Б.А., Журавлева И.Ю.** Перспективы применения смесей моно- и олигоэпоксисоединений для консервации биоматериала // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов», Санкт-Петербург, 2010. – С. 115–116.
 47. **Бурков Н.Н., Веремеев А.В., Кудрявцева Ю.А., Журавлева И.Ю.** Состояние гуморального иммунитета у пациентов после бедренно-проксимально-подколенного протезирования биологическим протезом «Кемангиопротез» // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальное проблемы сердечно-сосудистой патологии». – Кемерово, 2010. – С. 45–46
 48. **Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Кудрявцева Ю.А.** Оценка антикальциевой эффективности аминодифосфоната для обработки биологических протезов клапанов сердца // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальное проблемы сердечно-сосудистой патологии» – Кемерово, 2010. – С. 102–103.
 49. **Кудрявцева Ю.А., Глушкова Т.В., Насонова М.В., Опарина Л.А., Журавлева И.Ю.** Использование смесей моно- и олигоэпоксисоединений для консервации биоматериала // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальное проблемы сердечно-сосудистой патологии», Кемерово, 2010. – С. 154–155.
 50. **Кудрявцева Ю.А., Тогулева А.Г., Акентьева Т.Н., Насонова М.В., Журавлева И.Ю.** Выбор технологии антитромботической модификации биопротеза венозного клапана // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальное проблемы сердечно-сосудистой патологии», Кемерово, 2010. – С. 155–156.

**АВТОРЕФЕРАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

Арефьев Михаил Львович

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК В МАТЕРИАЛЕ НУЛЕВЫХ И ОДНОЧАСОВЫХ БИОПТАТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ

**(гистологическое
и иммуногистохимическое исследование)**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравоохранения России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Ильинский Игорь Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Аллотрансплантация почки является оптимальным методом лечения большинства пациентов, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. По сравнению с гемодиализом и перитонеальным диализом эта операция обеспечивает наибольший потенциал для увеличения продолжительности и повышения качества жизни. Однако во всех странах, в которых производится пересадка почки, имеется существенное отставание в количестве этих операций по сравнению с количеством пациентов, нуждающихся в них. Причем наблюдается тенденция к нарастанию диспропорции.

Увеличивается количество пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации почки, и увеличивается время ожидания операции

(С. Hiesse et al., 2003). Так, в США в 2004 году среднее время ожидания трансплантации почки составляло 2,85 года, а в 2006 году увеличилось до 4,58 года (G. Knoll, 2008). Основной причиной, сдерживающей рост количества трансплантаций почки, впрочем, как и других органов, является недостаточное количество доноров (М.Г. Минина, 2007).

В определенной мере увеличение количества операций трансплантации солидных органов обеспечивается совершенствованием донорской службы (М.Г. Минина, 2007) и развитием мультиорганного донорства (Я.Г. Мойсюк, 1991). Рост количества аллотрансплантированных почек (АТП) и уменьшение диспропорции между количеством выполняемых операций и потребностью в них пытаются достигнуть в основном двумя путями. Один из них – увеличение количества пересадок почки от живых родственных доноров (Я.Г. Мойсюк, 2005; А.В. Шаршаткин, 2009), а второй – трансплантация почек трупных доноров с расширенными критериями (ДРК).

В последнее десятилетие в США и Канаде количество пересадок почки от живых доноров увеличилось в два раза и составило более 40% всех пересадок почки (G. Knoll, 2008). Такая же тенденция наблюдается и в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова (Я.Г. Мойсюк с соавт., 2005; А.В. Шаршаткин, 2009). Наибольшее увеличение количества трупных донорских почек (ДП) произошло за счет увеличения ДРК и асистолических доноров. За прошедшее десятилетие имеет место увеличение среднего возраста как реципиентов, так и доноров.

Пересадка почки от ДРК повышает риск увеличения количества АТП со сниженной или отсроченной функцией из-за преобладающей патологии ДП. В связи с этим в последние годы отмечается пристальное внимание к исследованию биоптатов ДП (нулевые биопсии – НБ) и интраоперационных биоптатов АТП (одночасовые биопсии – ЧБ). Целесообразность выполнения НБ и ЧБ находит все большее признание. Эти биопсии дают информацию о преобладающей патологии ДП, что особенно важно в условиях использования органов для трансплантации от субоптимальных доноров. У ДРК могут иметь место гломерулосклероз, гипертензивные сосудистые изменения, интерстициальный фиброз и атрофия канальцев, что, по данным многих авторов (E. Pokorna et al., 2000; P.S. Randhawa et al., 2000, 2001; P. X. Escofet et al., 2003;), является предиктором худшего выживания АТП. На основании этих исследований многие трансплантационные центры не используют для пересадки почки с выраженными склеротическими изменениями.

Большинство исследований, касающихся изучения морфологии на материале НБ и ЧБ, направлены на выявление преобладающих структурных изменений, которые могли бы прогнозировать отдаленную функцию трансплантатов. Однако отдаленная функция АТП зависит не только от факторов, связанных с донором (возраст, пол и причина смерти доно-

ра, время тепловой и холодовой ишемии почек), но и от многих других факторов (степень совпадения по HLA, возраст, пол и основное заболевание реципиента и т. д.). Причины нарушения функции АТП в ранние и отдаленные сроки после операции могут быть самыми различными (В.И. Шумаков с соавт., 1996, 1997; В.А. Зайденов, 1997; А.Ю. Беляев с соавт., 1999, 2000; И.Г. Ким с соавт., 1999; А.Ю. Беляев, 2000; И.П. Малов, 2002; Е.С. Столяревич, 2002, 2010; В.В. Тырин, 2006; И.Д. Ротова, 2007; V.L. Kasiske et al., 2002) и не связанными с патологией донорских почек. Исходя из этого, в плане предсказания отдаленных результатов трансплантации почки сомнительна польза от исследования НБ и ЧБ (В. Nankivell et al., 2003). Тем не менее НБ и ЧБ наряду с поздними биопсиями трансплантированной почки рекомендуется выполнять по протоколу для выявления функционально неполноценных органов (P. Nickerson et al., 2001).

Мало изучены ишемические повреждения почек ДРК на материале исследования НБ и ЧБ. Практически отсутствуют данные о различиях в морфологии НБ и ЧБ у ДРК и не выявлены прогностические возможности этих биопсий в плане диагностики начальной функции АТП.

Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП) играют ключевую роль в регуляции деградации экстрацеллюлярного матрикса, базальных мембран и клеточных оболочек в различных органах в норме и при патологии. Однако мало известно о роли ММП при ишемическом повреждении АТП. Не исследовали влияние степени активности ММП и ТИМП на тяжесть и обратимость ишемического повреждения АТП. Все эти вопросы и были предметом нашего исследования.

Цель исследования

Изучение патологических изменений в материале нулевых биоптатов донорских почек и одночасовых биоптатов аллотрансплантированных почек.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) изучить гистопатологические изменения в почках трупных доноров на основании исследования нулевых биоптатов;
- 2) изучить гистопатологические изменения в одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек трупных доноров;
- 3) определить влияние ишемических повреждений в аллотрансплантированных почках на экспрессию некоторых матриксных металлопротеиназ;
- 4) провести анализ различий в патологии, выявляемой в нулевых и одночасовых биоптатах.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование с использованием не только гистологических методов для изучения донорской патологии, включая микро-

скопические признаки ишемических и реперфузионных повреждений почек ДРК, но и иммунопероксидазной техники для выявления экспрессии некоторых ММП и ТИМП в биоптатах АТП.

Установлено, что степень ишемического повреждения более высокая в материале ЧБ, чем в НБ. Поэтому при оценке степени ишемических повреждений в НБ следует учитывать, что они усиливаются после включения почки в кровоток. Как показало исследование ЧБ, к ишемическим повреждениям присоединяются реперфузионные повреждения, которые отрицательно влияют на начальную функцию АТП.

Установлено, что реперфузионные повреждения характеризуются десквамацией некротизированных эпителиоцитов канальцев с возможным образованием цилиндров в их просвете; десквамацией эндотелия в капиллярах и артериолах, что может приводить к эмболии микроциркуляторных путей трансплантата.

Определены гистологические критерии легкой, умеренной и тяжелой степени ишемического повреждения почек от ДРК. Показано, что при ишемическом повреждении ДП наблюдается повышение экспрессии ММП и снижение активности их ингибиторов.

Практическая ценность исследования

Результаты исследования показали, что для оценки возрастной патологии ДП в одинаковой мере пригодны как НБ, так и ЧБ. Адекватная оценка ишемических повреждений АТП возможна только при исследовании ЧБ, а не НБ.

Положения, выносимые на защиту

1. В нулевых биоптатах возможна диагностика предсуществующей патологии донорских почек, а ишемическое повреждение ограничивается только агональным периодом и первичной тепловой ишемией.
2. В одночасовых биоптатах трансплантированной почки присутствует полная картина ишемического повреждения, а также реперфузионных повреждений и ранних осложнений аллотрансплантированной почки.
3. При умеренной степени острого канальцевого некроза происходит активация матриксных металлопротеиназ, что обеспечивает элиминацию погибших структур и способствует регенерации.
4. Нулевые биоптаты донорских почек и одночасовые биоптаты аллотрансплантированных почек в одинаковой мере пригодны для диагностики предсуществующей патологии. Степень ишемических и реперфузионных повреждений адекватно определяется в одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек, а в нулевых биоптатах донорских почек степень ишемических повреждений бывает заниженной.

Реализация результатов исследования

Результаты исследования нашли клиническое применение в отделениях пересадки почки ФГБУ «ФНЦТИО» МЗиСР РФ и 7-й ГКБ г. Москвы.

Апробация работы

Материалы и основные положения работы были доложены и обсуждены на IV Всероссийском съезде трансплантологов, посвященном памяти академика В.И. Шумакова (Москва, 9–10 ноября 2008), совместной научно-практической конференции отделений и лабораторий «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ – 25.11.2010 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в отечественной печати, из них 2 статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из общей характеристики работы, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, собственные исследования и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Работа изложена на 133 страницах машинописи, иллюстрирована 5 таблицами и 55 рисунками. Список литературы включает 30 источников на русском и 180 источников на иностранных языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

Проведено гистологическое исследование 164 биоптатов донорских и аллотрансплантированных почек. Пункционные и инцизионные биопсии выполняли по протоколу: 65 нулевых биоптатов (табл. 1), 61 односторонней биоптат (табл. 2). У части этих же пациентов в связи с дисфункцией трансплантата было дополнительно выполнено 38 диагностических биопсий АТПП в течение первых двух месяцев после операции.

Методы исследования

Гистологические методы. Проведено гистологическое исследование всех пункционных биоптатов. Образцы биоптата тканей почки фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8–7), обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску трихромом по Массону.

Непрямой иммунопероксидазный метод выявления матричных металлопротеиназ в парафиновых срезах. Иммуногистохимически определяли экспрессию ММП-1 (коллагеназа), ММП-2 (желатиназа А), ММП-9 (желатиназа В), ММП-10 (стромелизин-2). Использовали иммунопероксидазный метод с моноклональными антителами в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя.

В парафиновых срезах ММП и ТИМП находятся в неактивном состоянии. Для того чтобы моноклональные антитела прореагировали с этими энзимами, требуется их демаскировка, для чего депарафинированные срезы кипятили в микроволновой печи.

После обработки первичными моноклональными антителами срезы обрабатывали биотинилированными вторичными антителами и авидин-биотинным комплексом, меченным пероксидазой хрена. Затем проводили бензидиновую окраску, в результате которой в местах локализации пероксидазы хрена образуется продукт реакции коричневого цвета, являющийся меткой определяемого фермента.

Протокол непрямого иммунопероксидазного метода выявления матричных металлопротеиназ в парафиновых срезах

I. Приготовление парафиновых срезов

Гистологические срезы толщиной 3 мкм приготавливали на микротоме фирмы Leica RM 2145. Для лучшей фиксации срезов предметные стекла предварительно обрабатывали адгезивом (раствором Poly-L-Lysine, 0,1%).

II. Депарафинизация гистологических срезов

Депарафинизацию осуществляли ксилолом с последующим проведением через спирты нисходящей крепости до дистиллированной воды по следующему протоколу.

1. Ксилол I – 10–15 минут.
2. Ксилол II – 5–10 минут.
3. Спирт 96° I – 2 минуты.
4. Спирт 96° II – 2 минуты.
5. Спирт 70° III – 2 минуты.
6. Дистиллированная вода – 5 минут.

III. Блокада эндогенной пероксидазной активности

1. Инкубации срезов в 1% растворе перекиси водорода – 10 минут.
2. Промывание в дистиллированной воде – 5 минут.

IV. Демаскировка антигенов

1. Нагревание в микроволновой печи 0,01 М цитратного буфера (рН 6). Не доводить до кипения! Нагревание осуществлять в течение 2 минут

- до 95° в термостойкой емкости, которую нужно прикрыть крышкой, но не закрывать полностью.
2. Поместить предметные стекла в нагретый буфер и кипятить в режиме 800 Вт два раза по 5 минут. Каждый раз после кипячения объем буфера доводить до первоначального дистиллированной водой.
 3. Для охлаждения буфера со срезами сосуд с ними помещают в сосуд большей емкости, наполненный холодной водой, на 15–20 минут.
 4. Промыть срезы в фосфатно-солевом буфере (PBS pH 7,6) два раза по 5 минут.

V. Проведение иммунопероксидазной реакции

1. Инкубация срезов в блокирующей сыворотке 10 минут по протоколу NOVOCASTRA (PNC).
2. Промокнуть излишнюю сыворотку по краю среза.
3. Инкубировать срезы с моноклональными (первичными) мышинными антителами 60 минут (для выявления ММП-1 – NCL-MMP1, ММП-2 – NCL-MMP2-507, ММП-9 – NCL-MMP9, ММП-10 – NCL-MMP10, ТИМП-1 – NCL-TIMP1-485, ТИМП-2 – NCL-TIMP2-487).
4. Промыть срезы в PBS pH 7,6 на чашках Петри – 2 раза в течение 5 минут.
5. Инкубировать срезы с биотинилированными (вторичными) антителами 10 минут (PNC).
6. Промыть срезы в PBS pH 7,6 – 2 раза в течение 5 минут.
7. Инкубировать срезы в растворе STREPTAVIDIN-HRP 10 минут.
8. Промывание срезов в PBS pH 7,6 – 2 раза в течение 5 минут.
9. Инкубация срезов в растворе хромогена – 3,3' диаминобензидина (DAB) 2–3 мин /коммерческий набор DAB Substrate.
10. Промывание срезов в водопроводной воде в 2 смены – 1 минута и 5 минут.
11. Окраска срезов гематоксилином на чашках Петри – 2 минуты.
12. Промывание срезов в дистиллированной воде в 2 смены – 1 минута и 5 минут.
13. Обезвоживание в трех спиртах (96°) по 5 минут и просветление в двух порциях ксилола по 5 и 10 минут соответственно.
14. Заключение срезов в канадский бальзам.

VI. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью лицензионной программы STATISTICA/W, программного обеспечения StatEx-2004.2 и Excel. Для определения достоверности различий использовали критерий Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

НУЛЕВЫЕ БИОПТАТЫ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК

Гистопатологические изменения в нулевых биоптатах (НБт) почек трупных доноров мы изучали с точки зрения их предшествующей патологии и ишемического повреждения, а также проанализировали патологию донорских почек (ДП) в НБт в зависимости от возраста и причин смерти доноров.

Общие данные о трупных донорах, которым были выполнены нулевые биопсии

Исследовано 65 нулевых биоптатов (НБ – биоптаты трупных донорских почек). Возраст доноров – от 19 до 71 года, в среднем $43,52 \pm 1,57$ года. Среди них было 52 мужчин в возрасте от 19 до 71 года и 13 женщин в возрасте от 20 до 69 лет. В среднем мужчины были старше ($44,21 \pm 1,7$ года) женщин ($40,77 \pm 3,98$ лет), но различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

В таблице 1 представлены причины смерти доноров. В большем числе наблюдений летальный исход наступил вследствие черепно-мозговой травмы – 39 (60%), а другие причины встречались реже: геморрагический инсульт на фоне гипертонической болезни – 11 (16,9%), острое нарушение мозгового кровообращения – 9 (13,9%), прочие причины (острый менингит – 1, опухоль головного мозга – 1, геморрагический шок – 4) – 6 (9,2%).

Таблица 1

Причины смерти доноров

Причина смерти	Количество наблюдений	
	n	%
Черепно-мозговая травма	39	60
Геморрагический инсульт. Гипертоническая болезнь	11	16,9
Острое нарушение мозгового кровообращения	9	13,8
Прочие	6	9,2
Всего	65	100

Предшествующая патология донорских почек в нулевых биоптатах

Клубочки. Количество клубочков в гистологических срезах НБт колебалось от 8 до 28 (в среднем – $17,02 \pm 0,71$). Определение нефункционирующих нефронов проводили общепринятым способом, путем подсчета процентного количества склерозированных клубочков. Они были обна-

ружены только в 26 из 65 НБТ (40%). В большинстве биоптатов встречались только единичные склерозированные гломерулы, но в некоторых наблюдениях их количество было значительным. Количество склерозированных клубочков колебалось от 3,1 до 50%; в среднем же составляло $12,04 \pm 2,65$ %.

В нашем исследовании кроме полностью склерозированных клубочков гиалиноз отдельных петель капилляров клубочков был обнаружен в пяти (7,7%) НБТ. Склероз наружного листка капсулы клубочков и перигломерулярный склероз выявлен в восьми НБТ (12,3%).

В большинстве НБТ ДП в капиллярах клубочков отсутствуют эритроциты, что свидетельствует о хорошем качестве отмывки органов охлажденным консервирующим раствором. Просветы капилляров клубочков находились в спавшемся состоянии, почечные тельца были уменьшены в размерах и выглядели коллабированными, а просветы капсулы были расширенными. В 10 (15,4%) НБТ в клубочках были видны единичные эритроциты или их группы, а в четырех НБТ (4,6%) эритроциты были и в интертубулярных сосудах.

Наряду с этим иногда имели место признаки нарушения микроциркуляции в кортикальном слое почек в агональном периоде у донора: в одном наблюдении отмечено выраженное полнокровие части клубочков со стазами крови в капиллярных петлях, а в четырех НБТ (6,1%) выявлен тромбоз капилляров клубочков. В патогенезе тромбоза капилляров клубочков могут играть роль как общие, так и местные факторы. Из литературы известно, что тромбоз капилляров ДП иногда может быть и при наличии у донора диссеминированного внутрисосудистого свертывания. S.J. McCall с соавт. (2003) при исследовании 230 НБТ ДП в восьми обнаружил тромбы в капиллярах клубочков. В последующем, в биоптатах уже трансплантата, у пяти пациентов тромбы отсутствовали. Авторы считают, что тромбы в капиллярах ДП могут способствовать ОФТ, но не предвещают плохого исхода операции.

Канальцы. Хроническая патология канальцев кортикального слоя ДП встречалась относительно редко, была слабой степени и выражалась атрофией канальцев. Степень атрофии канальцев оценивали по критериям Банфф: легкая степень – не более 25%, средняя степень – от более 25 до 50% и тяжелая степень – более 50% атрофированных канальцев. В нашем материале имела место только легкая степень атрофии канальцев в 15 (23,1%) НБТ.

Артерии. Степень артериосклероза оценивали по критериям Банфф: легкая степень – с уменьшением просвета сосуда менее чем на 25%, средняя степень – от 25 до 50% и тяжелая степень – более 50%. В нашем исследовании легкая степень артериосклероза была в 12 (18,5%) НБТ, умеренная степень – только в одном (1,5%) НБТ, а тяжелая степень артериосклероза отсутствовала.

Артериолы. Гиалиноз и склероз стенки артериол выявлен в 15 (23,1%) НБт. Гиалиноз артериол имел концентрический характер.

Интерстиций. Предсуществующую патологию интерстиция кортикального слоя ДП также оценивали по критериям Банфф: легкая степень – не более 25%, средняя степень – от более 25 до 50% и тяжелая степень – более 50% склерозированного интерстиция. Следует отметить наличие прямой связи между атрофией канальцев и склерозом интерстиция. Последний имел очаговый или диффузный характер и был выявлен, также как и атрофия канальцев, в 15 (23,1%) НБт.

Ишемическое повреждение донорских почек в нулевых биоптатах

В НБт ишемическое повреждение ДП ограничивается только агональным периодом у донора и первичной тепловой ишемией и, затрагивая все структуры почки, в основном проявляется повреждением эпителиоцитов канальцев.

Клубочки. Ишемическое повреждение клубочков в НБт слабо проявляется на уровне световой микроскопии. В нашем исследовании только в некоторых НБт были отмечены признаки повышения проницаемости стенки капилляров, которые развились до остановки кровообращения у донора: в одном наблюдении в просвете капсул клубочков содержался белковый ультрафильтрат с фибрином, а в другом – эритроциты. Известно, что при ишемическом повреждении ДП уменьшается площадь покрытия подоцитами наружной поверхности капиллярных петель клубочков (K. Solez et al., 1981), и этим можно объяснить повышение проницаемости капиллярных стенок, что ведет к протеинурии и даже эритроцитурии.

Канальцы. Во всех НБт были обнаружены различные степени дистрофии и некроза эпителиоцитов: легкая (I) степень – в 13 (20%), умеренная (II) степень – в 43 (66,1%) и тяжелая (III) степень острого канальцевого некроза (ОКН) – в 9 (13,8%) НБт.

При I степени ОКН в эпителиоцитах проксимальных отделов извитых канальцев преобладали дистрофические изменения (преимущественно паренхиматозная и гиалиново-капельная), и только отдельные клетки были некротизированы.

При II степени ОКН в эпителиальных клетках извитых канальцев были более выраженные дистрофические изменения, и большее количество клеток было некротизировано. При PAS-реакции базальные мембраны канальцев имели неравномерную толщину, а местами наблюдалась их прерывистость.

При III степени ОКН некротические изменения охватывали целые группы канальцев. На поперечных срезах канальцев полностью отсутствовали ядра эпителиоцитов, границы между ними отсутствовали.

В части наблюдений в просвете канальцев присутствовали белковые цилиндры (6,1%), группы эритроцитов или даже эритроцитарные цилиндры (3%), как проявление повышения проницаемости капилляров клубочков у трупных доноров в агональном периоде.

Артерии. В НБт имел место отек интимы и эндотелия артерий. Отек вызывал выбухание ядер эндотелиоцитов в просвет сосудов. В средней оболочке артерий как проявление ишемического повреждения нередко отмечены дистрофия и атрофия гладкомышечных клеток.

Артериолы. В НБт наиболее характерными изменениями стенки артериол при ишемическом повреждении была слабая степень отека. В пяти (7,7%) наблюдениях обнаружена пролиферация эндотелиоцитов.

Интерстиций. В межтубулярной ткани отсутствовали какие-либо проявления, которые можно было бы отнести к ишемическому повреждению.

Другая патология в нулевых биоптатах донорских почек

Клубочки. В одном НБт имела место инфильтрация мезангия нейтрофильными лейкоцитами.

Артерии. В одном наблюдении было обнаружено приэндотелиальное скопление лимфоцитов.

Интерстиций. Инфильтрация интерстиция лимфоцитами, преимущественно в зонах склероза, была обнаружена в 9 (13,8%) НБт.

Патология почек в нулевых биоптатах в зависимости от возраста трупных доноров

Биопсии донорских почек (НБ) мы разделили на три группы с целью выяснения влияния возраста доноров на морфологию НБт (табл. 2). Первая группа (n = 14) включает доноров в возрасте от 19 до 30 лет (в среднем 25 ± 1 ; 11 мужчин, 3 женщины), вторая группа (n = 32) – в возрасте от 31 до 50 лет (в среднем 45 ± 1 лет; 24 мужчины, 8 женщин) и третья группа (n = 19) – в возрасте старше 50 лет (от 51 до 71 года; в среднем 57 ± 1 лет; 17 мужчин, 2 женщины).

Таблица 2

Разделение доноров на группы по возрасту

Возрастные группы	Количество наблюдений		Возраст, лет
	N	%	
1	14	21,5	25 ± 1
2	32	49,2	45 ± 1
3	19	29,2	57 ± 1

Клубочки. Количество клубочков в НБт первой группы было от 11 до 28 (в среднем 18 ± 1). Гиалинизированные клубочки были обнаружены только в трех биоптатах (21,4%), причем их процент был невысоким (от 4,3 до 6,7%; в среднем 5%).

Количество клубочков в НБт второй группы было от 8 до 26 (в среднем – 17 ± 1). В 12 из 32 НБт (37,5%) присутствовали гиалинизированные клубочки в количестве от 5 до 18,2% (в среднем 11,5%).

Количество клубочков в НБт третьей группы было от 9 до 32 (в среднем – 16 ± 1). В 11 из 19 НБт (57,9%) присутствовали гиалинизированные клубочки в количестве от 3,1 до 50% (в среднем 9,7%).

Артерии. В первой группе артериосклероз слабой степени был обнаружен в трех (21,4%), во второй группе – в семи (21,8%), а в третьей группе артериосклероз слабой и умеренной степени – в пяти (26,3%) НБт.

Канальцы. В НБт атрофия канальцев имела место только в средней и старшей возрастной группах. У доноров среднего возраста она встретилась в 15,6%, а в старшей группе – в 28,1% ЧБт.

Интерстиций. Частота склероза интерстиция с увеличением возраста трупных доноров нарастала. В первой группе очаговый склероз интерстиция, охватывающий площадь менее 5%, выявлен в двух (14,3%) НБт, во второй группе склероз интерстиция, охватывающий площадь до 10% – в семи (21,8%) НБт, а в третьей группе склероз интерстиция, охватывающий площадь до 25% – в семи (36,8%) НБт.

Острый канальцевый некроз. Легкая (I) степень ОКН в первой группе была в четырех (28,6%) НБт, во второй группе – в семи (21,8%) НБт, в третьей группе – в двух (10,5%) НБт. Умеренная (II) степень ОКН в первой группе была в девяти (64,3%) НБт, во второй группе – в 22 (68,7%) НБт, в третьей группе – в 15 (78,9%) НБт. Тяжелая (III) степень ОКН в первой группе отмечена в одном (7,1%) НБт, во второй группе – в шести (18,7%) НБт, в третьей группе – в двух (10,5%) НБт.

Патология в нулевых биоптатах в зависимости от причины смерти доноров

Возраст доноров с **черепно-мозговой травмой (ЧМТ)** составлял от 19 лет до 71 года, в среднем 41 год (мужчин – 24, женщин – 5). Количество **клубочков** в НБт группы доноров с ЧМТ ($n = 39$) было от 9 до 41 (в среднем – 18 клубочков). Гиалинизированные клубочки были обнаружены в 10 биоптатах (25,6%), их количество в среднем составляло 4%.

Возраст доноров, которые страдали артериальной гипертензией, осложнившейся **геморрагическим инсультом (ГИ)**, был от 30 до 69 лет, в среднем 49 лет (мужчин – 10, женщин – 1). Количество **клубочков** в НБт группы доноров с ГИ ($n = 11$) было от 8 до 32 (в среднем – 18 клубочков). В девяти из 11 (81,8%) НБт присутствовали гиалинизированные клубочки, в среднем их было 7,5%.

Возраст доноров, умерших в связи с **ОНМК**, был от 30 до 59 лет, в среднем 46 лет (мужчин – 5, женщин – 4). Количество **клубочков** в НБт группы доноров с острым нарушением мозгового кровообращения ($n = 9$) было от 8 до 18 (в среднем – 12 клубочков). В четырех из девяти

НБт (44,4%) присутствовали гиалинизированные клубочки, в среднем их было 4,9%.

Артерии. У доноров с ЧМТ артериосклероз слабой и умеренной степени был обнаружен в шести (15,4%) НБт, у доноров с ГИ – в четырех (36,4%) НБт, а у доноров с острым нарушением мозгового кровообращения – в трех (33,3%) НБт.

Интерстиций. У доноров с ЧМТ легкая степень склероза интерстиция выявлена в семи (17,9%) НБт, у доноров с ГИ – в семи (63,6%) НБт, а у доноров с острым нарушением мозгового кровообращения – в двух (22,2%) НБт.

Острый канальцевый некроз. У доноров с ЧМТ легкая (I) степень ОКН была в девяти (23%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в 27 (69,2%) НБт, а тяжелая (III) степень ОКН – в трех (7,7%) НБт. У доноров с ГИ легкая (I) степень ОКН была в одном (9,1%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в восьми (72,7%) НБт, а тяжелая (III) степень ОКН – в двух (18,2%) НБт. У доноров с острым нарушением мозгового кровообращения легкая (I) степень ОКН была в одном (11,1%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в семи (77,8%) НБт, а тяжелая (III) степень ОКН – в двух (11,1%) НБт.

Заключение

Исследование нулевых биоптатов позволяет определить предсуществующую патологию в донорских почках, а также степень ишемического повреждения, развивающегося в агональном периоде и при первичной тепловой ишемии. Средние показатели степени склеротических изменений в ДП невысокие. Тем не менее прослеживается тенденция повышения степени гломерулосклероза с увеличением возраста трупных доноров, а также при смерти их не в результате ЧМТ, а вследствие ГИ или ОНМК. Тяжелая степень артериосклероза отсутствовала в наших наблюдениях. Более легкий артериосклероз ДП чаще выявляли в группах доноров с ГИ и ОНМК. Умеренная и тяжелая степень ОКН превалировала у доноров среднего и старшего возраста, а также у доноров, погибших в результате ГИ или ОНМК.

ОДНОЧАСОВЫЕ БИОПТАТЫ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК

Гистопатологические изменения в одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек

Исследован 61 одночасовой биоптат (ЧБт) аллотрансплантированных почек. Морфологию ЧБт сопоставляли с морфологией 38 диагностических биоптатов АТП, которые были выполнены в первые два месяца после операции.

Кроме гистологических методов был использован иммуногистохимический метод для определения экспрессии некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) при различной степени острого канальцевого некроза (ОКН).

Общие данные о реципиентах, которым были выполнены однокласовые биопсии

В табл. 3 приведены данные о реципиентах. Средний возраст реципиентов – $40,28 \pm 1,73$ года. Среди них было 38 мужчин (средний возраст – $39 \pm 2,15$ года) и 23 женщины (средний возраст – $39,5 \pm 2,31$ года). Различия в возрасте мужчин и женщин несущественны ($p > 0,05$). Среди причин развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, потребовавшей трансплантации почки, преобладал хронический гломерулонефрит (55,7%), и относительно много было пациентов с сахарным диабетом I типа (19,7%).

Реципиентам молодого возраста ($23,25 \pm 1,15$ года) трансплантировали почки трупных доноров большего возраста – $38,91 \pm 4,14$ года ($p < 0,05$), реципиентам среднего возраста ($40,90 \pm 1,16$ года) – почки трупных доноров примерно такого же возраста – $39,59 \pm 2,58$ года ($p > 0,05$). Реципиентам пожилого возраста ($57,18 \pm 1,65$ года) пересаживали почки от трупных доноров более младшего возраста – $41,09 \pm 3,97$ года ($p < 0,05$).

Таблица 3

Основные заболевания, возраст и пол пациентов, которым выполнены ЧБ аллотрансплантированных почек

Основное заболевание пациентов	Возраст, лет	м/ж	Количество наблюдений
Хронический гломерулонефрит	от 17 до 67 ($38,18 \pm 2,56$)	23/11	34 (55,7%)
Хронический пиелонефрит	от 34 до 62 ($47,50 \pm 3,26$)	5/4	9 (14,7%)
Сахарный диабет I типа	от 23 до 56 ($36,82 \pm 2,73$)	7/5	12 (19,7%)
Системная красная волчанка	от 21 до 51 ($40,25 \pm 6,85$)	1/3	4 (6,6%)
Подагра	49 и 64	2/0	2 (3,3%)
Всего	от 17 до 67 ($40,28 \pm 1,73$)	38/23	61 (100%)

Предсуществующая патология донорских почек в однокласовых биоптатах аллотрансплантированной почки

Клубочки. Количество клубочков в гистологических срезах ЧБТ колебалось от 6 до 28 (в среднем – $15,07 \pm 0,69$). Склерозированные клубочки

были обнаружены в 22 из 61 ЧБт (36,06%). Их количество колебалось от 1 до 4 (от 5,88 до 28,57 %; в среднем же составляло $12,5 \pm 1,59\%$).

Артериолы. Легкая и умеренная степень гиалиноза стенки артериол присутствовала в 37 (60,65%) ЧБт.

Артерии. Легкая степень артериосклероза была в 16 (26,22%) ЧБт, а умеренная и тяжелая степень артериосклероза отсутствовала.

Канальцы. Хроническая патология канальцев кортикального слоя ДП встречалась относительно редко, была слабо выражена в НБт и выражалась атрофией канальцев. В нашем материале имела место только легкая степень атрофии канальцев в 14 (22,95%) ЧБт.

Интерстиций. Легкая степень склероза интерстиция очагового или диффузного характера была выявлена в 13 (21, 31%) ЧБт.

Ишемическое повреждение в однокласовых биоптатах аллотрансплантированных почек

В ЧБт изучали не только гистологические особенности ишемического повреждения, но и иммуногистохимическим методом с моноклональными антителами исследовали экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) при различных степенях ОКН.

Коллагеназа 1-го типа (ММП-1) синтезируется фибробластами, хондроцитами, эпителиальными клетками, макрофагами. Этот фермент называют интерстициальной коллагеназой, так как он способен гидролизовать интерстициальные коллагены типа I, II и III, минорные коллагены типа VII и X, желатинины разных коллагенов и белки соединительно-тканного матрикса. Расщепление адгезионных молекул, таких как ламинин, фибронектин, нефибриллярных форм коллагена, протеогликанов, осуществляется желатиназой А (ММП-2) и желатиназой В (ММП-9). Макрофаги способны расщеплять эластин только при наличии активности ММП-9 (S. Filiprov et al., 2003). Поэтому от активности ММП и ТИМП при ОКН АТП во многом зависит дальнейшая судьба трансплантата. Повышение активности ММП способствует освобождению почки от некротизированных структур. Напротив, снижение активности ММП и повышение экспрессии ТИМП замедляет процессы регенерации и восстановления нормальной структуры АТП.

Ключочки. В большинстве однокласовых биоптатов (ЧБт) аллотрансплантированных почек (АТП) отмечено неравномерное кровенаполнение капилляров, что является следствием ишемического повреждения. Просветы отдельных капиллярных петель – спавшиеся или эктазированные, но в них отсутствуют эритроциты. Наряду с этим в значительной части биоптатов ($n = 39, 63,9\%$) отмечено повышение проницаемости стенок капилляров с появлением белкового ультрафильтра в просвете капиллярных клубочков.

Однако наличие белковых цилиндров в просвете канальцев было обнаружено только в шести наблюдениях (9,8%). Более выраженное повышение проницаемости стенок капилляров клубочков встречалось значительно реже. Об этом свидетельствовало наличие эритроцитов в просвете канальцев только в пяти биоптатах (8,2%) или эритроцитарных цилиндров (1 наблюдение, 1,6%).

Другими видами патологии микроциркуляции в клубочках были стазы крови ($n = 13$, 21,3%) и тромбы ($n = 9$; 14,7%) в капиллярах. Очаговый характер этих патологических изменений позволяет считать их следствием не общего повышения свертываемости периферической крови, а результатом снижения фибринолитических свойств эндотелиоцитов капилляров клубочков, что в свою очередь обусловлено ишемическими повреждениями.

В одной из ранних работ (R. Valenzuela et al., 1980), посвященных изучению морфологии АТП на материале ЧБ, было показано, что отложение фибрина на эндотелии капилляров клубочков коррелирует с пониженной функцией АТП ($p < 0,01$), временем холодовой ишемии ($p < 0,02$) и трупными донорскими почками ($p < 0,01$).

Иммуногистохимическое исследование показало, что при всех степенях ишемического повреждения в клубочках отсутствует значительная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП). Исключение составляет ММП-10, экспрессия которой при умеренной степени ОКН в клубочках была значительной. Напротив, при тяжелой степени ОКН обнаружено повышение экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Из литературы известно, что независимо от ММП ТИМП-2 ингибирует пролиферацию эндотелиоцитов *in vitro* и является важным фактором антиангиогенеза *in vivo* (D.W. Seo et al., 2003). В экспериментальных работах было показано, что заживление ран связано с повышением уровня экспрессии ММП-2 и ММП-9 и уменьшением экспрессии их ингибиторов – ТИМП-2 и ТИМП-3 (E. Heber-Katz et al., 2003). Поэтому можно предположить, что в дальнейшем, при условии восстановления функции АТП после ОКН, повышение экспрессии ТИМП в клубочках может привести к развитию гломерулосклероза.

Артериолы. В ЧБт проявлением ишемического повреждения стенки артериол был отек. При умеренной степени ОКН в области приносящих артериол клубочков отмечена экспрессия ММП-2.

Артерии. Наиболее типичной патологией стенок артерий был отек интимы и отек эндотелиоцитов. Обычно эта патология была слабой степени, и только в четырех (6,6%) ЧБт она имела выраженный характер. В интертубулярных сосудах иногда (4,9%) было выраженное полнокровие и только в одном наблюдении – их тромбоз. При умеренной и особенно при тяжелой степени ОКН наблюдали высокую экспрессию ТИМП-1 в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках стенки артерий.

Канальцы. Во всех ЧБт были обнаружены различные степени дистрофии и некроза эпителиоцитов: легкая (I) степень – в шести (9,83%), умеренная (II) степень – в 43 (70,49%) и тяжелая (III) степень острого канальцевого некроза (ОКН) – в 11 (18,03%) ЧБт. При легкой степени ОКН экспрессия ММП была незначительной. При умеренной степени ОКН происходит выраженная экспрессия ММП-1, ММП-2 и ММП-9. При тяжелой степени ОКН на фоне отсутствия активности ММП отмечается повышение экспрессии ТИМП.

Интерстиций. В межуточной ткани кортикального слоя АТП обращала на себя внимание слабая и умеренная степень отека. Только в восьми наблюдениях (13,1%) отмечен выраженный диффузно-очаговый отек интерстиция. Активность ММП и ТИМП не выявлена.

Реперфузионные повреждения донорских почек в однокосовых биоптатах. В ЧБт наиболее характерным признаком реперфузионных повреждений была десквамация эпителия канальцев кортикального слоя, которые находятся в состоянии гидропической дистрофии или некроза. При чем чем более тяжелая степень ОКН, тем в большем количестве канальцев и в большем количестве появляются десквамированные эпителиоциты.

Как проявление реперфузионных повреждений в ЧБт наблюдается также десквамация эндотелиоцитов сосудов. Этот процесс связан с ишемическими повреждениями эндотелиальных клеток и прямо пропорционален степени ОКН. Десквамация эндотелиоцитов происходит преимущественно в артериальных отделах сосудистого русла АТП.

Другая патология в однокосовых биоптатах аллотрансплантированных почек

Клубочки. В материале ЧБ редко встречались морфологические признаки воспаления клубочков: нейтрофильные лейкоциты в мезангии гломерул присутствовали в четырех наблюдениях (6,55%), не считая одного ЧБт с картиной сверхострого отторжения АТП.

Артерии. В двух (3,27%) ЧБт отдельные лимфоциты находились в контакте с апикальными отделами активированных эндотелиоцитов.

Интерстиций. Слабая степень инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами (единичные лейкоциты диффузно расположены в интерстиции) была выявлена в трех (4,91%) ЧБт. Инфильтрация интерстиция лимфоцитами имела место в материале 13 ЧБ (21,31%). Из литературы известно, что у пациентов, у которых в ближайшее время после операции развились кризы острого отторжения, в ЧБт чаще наблюдали интерстициальную воспалительную инфильтрацию (S. Lee et al., 1998; G. Eapen et al., 2000). Мы не имели возможности провести такое исследование, так как не было диагностических биопсий после ЧБ, в материале которых обнаружена инфильтрация лимфоцитами интерстиция. Исключение составляет только одно наблюдение, в котором при наличии инфильтрации лимфоидными клетками

склерозированного интерстиция в ЧБт через 27 суток в пунктате диагностической биопсии той же АТП была выявлена легкая степень тубулитов.

В трех наблюдениях (4,91%) были выявлены небольшие фосфатные кальцификаты, которые располагались не только в интерстиции, но местами обтурировали просвет канальцев с повреждением эпителиоцитов.

Сверхострое отторжение. Из 61 ЧБт только в одном наблюдении (1,63%) была морфология сверхострого отторжения. У этого пациента был ПНФТ, и его удалили. Известно, что сверхострое отторжение представляет собой реакцию гиперчувствительности немедленного типа и развивается в первые минуты или часы после включения ДП в кровотоки реципиента. Это осложнение возникает при наличии предрасполагающих антител, способных перекрестно реагировать с антигенами трансплантированной почки (S. Vaid et al., 2001). Большое количество нейтрофильных лейкоцитов в клубочках в сочетании с их повышенным количеством в перитубулярных капиллярах всегда связывают со сверхострым отторжением (L.W. Gaber et al., 1992). Этот морфологический признак отличает сверхострое отторжение от ДВС-синдрома.

Гломерулонефрит донорской почки. В одном наблюдении при исследовании ЧБт был диагностирован мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Через месяц после трансплантации почки у этого пациента при адекватном объеме диуреза был повышен креатинин (319 мкмоль/л) и мочевины (43 ммоль/л) в сыворотке крови, а биопсия АТП подтвердила первоначальный диагноз. В литературе нам встретилась только одна публикация, в которой сообщалось об остром постинфекционном гломерулонефрите в ДП (S. Mizuiri et al., 2000).

Различия патологии почек в однокласовых биоптатах в зависимости от возраста трупных доноров

Однокласовые биопсии (ЧБ) АТП мы разделили на три группы с целью выяснения влияния возраста доноров на морфологию ЧБт (табл. 4). Первая группа (n = 19) включает доноров в возрасте от 19 до 30 лет (в среднем $24,76 \pm 1,17$; 15 мужчин, 4 женщины), вторая группа (n = 23) – в возрасте от 31 до 50 лет (в среднем $39,95 \pm 1,35$; 19 мужчин, 4 женщины) и третья группа (n = 19) – в возрасте старше 50 лет (от 51 до 71 года; в среднем $56,82 \pm 1,47$; 16 мужчин, 3 женщины).

Таблица 4

Разделение ЧБт АТП на группы по возрасту доноров

Возрастные группы	Количество наблюдений		Возраст доноров, лет
	n	%	
1	19	31,1	$24,76 \pm 1,17$
2	23	37,7	$39,95 \pm 1,35$
3	19	31,1	$56,82 \pm 1,47$

Клубочки. Количество клубочков в ЧБт первой группы было от 7 до 28 (в среднем – $17,35 \pm 1,36$). Гиалинизированные клубочки были обнаружены в пяти (26,3%) ЧБт, их количество было от 5,88 до 8,33%; в среднем – $6,76 \pm 0,42\%$.

Количество клубочков в ЧБт второй группы было от 6 до 22 (в среднем – $14,24 \pm 1,03$). В девяти (39,1%) ЧБт присутствовали гиалинизированные клубочки в количестве от 6,7 до 20% (в среднем $14,43 \pm 1,84\%$).

Количество клубочков в ЧБт третьей группы было от 7 до 22 (в среднем – $14,13 \pm 1,14$). В восьми (44,4%) ЧБт присутствовали гиалинизированные клубочки в количестве от 5,55 до 28,57% (в среднем $12,78 \pm 3,86\%$).

Артериолы. В первой группе легкая и умеренная степень гиалиноза стенки артериол присутствовала в трех (15,78%), во второй группе – в 20 (86,95%), в третьей группе – в 14 (73,68%) ЧБт.

Артерии. В первой группе артериосклероз слабой степени был обнаружен в четырех (21,05%), во второй группе – в шести (26,08%), а в третьей группе артериосклероз слабой и умеренной степени – в шести (31,57%) ЧБт.

Канальцы. В ЧБт АТП атрофия канальцев во всех возрастных группах доноров была только легкой степени, но частота этой патологии была различной в зависимости от возраста доноров: в I группе – в одном (5,26%), во II группе – в пяти (21,73%), а в III группе – в восьми (42,1%) ЧБт. В АТП, в которых была атрофия канальцев, отмечено PAS-позитивное утолщение базальных мембран.

Интерстиций. В ЧБт АТП частота склероза интерстиция с увеличением возраста трупных доноров нарастала. В первой группе очаговый и/или диффузный склероз интерстиция легкой степени был в двух (10,52%) ЧБт, во второй группе – в пяти (21,73%) ЧБт, а в третьей группе – в шести (31,57%) ЧБт.

Острый канальцевый некроз. Легкая степень ОКН в первой группе была в одном (5,3%) ЧБт, во второй группе – в двух (8,69%) ЧБт, а в третьей группе отсутствовала. Умеренная степень ОКН в первой группе была в 17 (89,5%) ЧБт, во второй группе – в 17 (77,3%) ЧБт, в третьей группе – в 14 (73,7%) ЧБт. Тяжелая степень ОКН в первой группе отмечена в одном (5,3%) ЧБт, во второй группе – в четырех (18,2%) ЧБт, а в третьей группе – в пяти (26,3%) ЧБт.

Патология в одночасовых биоптатах в зависимости от причины смерти доноров

Количество ЧБт почек от доноров с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) было 38 (62,3%), в возрасте от 19 до 63 лет, в среднем $39,31 \pm 2,35$ года (мужчин – 54, женщин – 7). Количество клубочков в ЧБт группы доноров с ЧМТ было от 6 до 28 (в среднем – $16,25 \pm 0,95$). Гиалинизированные

клубочки обнаружены в 10 биоптатах (16,4%), их количество в одном ЧБт было от 5,88 до 20%, в среднем $11,48 \pm 2,39\%$.

Возраст доноров, которые страдали артериальной гипертензией, осложнившейся геморрагическим инсультом (ГИ), был от 31 до 69 лет, в среднем 45 ± 7 (мужчин – 6, женщин – 2). Количество клубочков в ЧБт группы доноров с ГИ ($n = 8$) было от 7 до 17 (в среднем – $14,4 \pm 1,89$). В четырех из восьми (50%) ЧБт присутствовали гиалинизированные клубочки, в количестве от 5,88 до 10% в одном биоптате, в среднем – $9,21 \pm 1,74\%$.

Возраст доноров, умерших в связи с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), был от 30 до 53 лет, в среднем $39,33 \pm 3,28$ (мужчин – 5, женщин – 3). Количество клубочков в ЧБт группы доноров с ОНМК ($n = 8$) было от 6 до 18 (в среднем – $12,83 \pm 1,72$). В четырех из восьми ЧБт (50%) присутствовали гиалинизированные клубочки, в количестве от 6,25 до 28,57%, в среднем – $17,04 \pm 4,56\%$.

Артериолы. У доноров с ЧМТ легкая и умеренная степень гиалиноза стенки артериол присутствовала в 20 (52,63%), у доноров с ГИ – в восьми (100%), в третьей группе – в шести (75%) ЧБт.

Артерии. У доноров с ЧМТ артериосклероз слабой и умеренной степени был обнаружен в шести (15,78%) ЧБт, у доноров с ГИ – в четырех (50%) ЧБт, у доноров с ОНМК – в пяти (62,5%) ЧБт.

Канальцы. В ЧБт АТП атрофия канальцев была только легкой степени, но частота этой патологии была различной в зависимости от причины смерти доноров: при ЧМТ – в девяти (23,68%), при ГИ – в трех (37,5%), при ОНМК – в двух (25%) ЧБт.

Интерстиций. В ЧБт АТП частота и степень склероза интерстиция была незначительной и мало отличалась в зависимости от причин смерти доноров: при ЧМТ – в восьми (21,05%) ЧБт, при ГИ – в двух (25%) ЧБт, при ОНМК – в двух (25%) ЧБт.

Острый канальцевый некроз. Легкая степень ОКН у доноров с ЧМТ была в трех (7,89%) ЧБт, у доноров с геморрагическим инсультом (ГИ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) отсутствовала. Умеренная степень ОКН у доноров с ЧМТ была в 21 (71,05%) ЧБт, а у доноров с ГИ и ОНМК присутствовала в 100%. Тяжелая степень ОКН у доноров с ЧМТ отмечена в восьми (21,05%) ЧБт, у доноров с ГИ и ОНМК отсутствовала.

Заключение

В ЧБт преобладающая хроническая патология была слабо выражена. Более высокая частота и степень гломерулосклероза отмечена у доноров среднего и пожилого возраста, а также у доноров, погибших в связи с ГИ или ОНМК. Такая же тенденция прослеживается и относительно артериосклероза.

При умеренной степени ОКН наблюдали повышение экспрессии ММП и снижение экспрессии ТИМП. Активность ММП повышалась в эпителиоцитах канальцев, стенке артериол, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках средней оболочки артерий. Умеренная и тяжелая степень ОКН превалировала у доноров среднего и старшего возраста, а также у доноров, погибших в результате ГИ или ОНМК. Проявлением реперфузионного повреждения была десквамация некротизированных эпителиоцитов в просвет канальцев и образование эмболов из десквамированных эндотелиоцитов в просвете микрососудов АТП.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ НУЛЕВЫХ БИОПТАТОВ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК И ОДНОЧАСОВЫХ БИОПТАТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК

Анализ результатов исследований НБт ДП и ЧБт АТП показал, что предсуществующая патология в них существенно не различается. Как в НБт ДП, так и ЧБт АТП примерно одинаковая степень гломерулосклероза, гиалиноза артериол, артериосклероза, атрофии канальцев и склероза интерстиция.

Средние показатели степени гломерулосклероза в НБт и в ЧБт были невысокими. Только в отдельных биоптатах эти показатели превышали предельные величины (20%), которых придерживаются в большинстве трансплантационных центров (E.V. Martul, A.V. Barreiro, 2003). Высокую степень гломерулосклероза, вплоть до 50%, наблюдали только в почках доноров старше 50 лет. В наших наблюдениях, в которых количество склерозированных клубочков превышало 20%, хотя и наблюдалась НФТ, но она была изначально сниженной. По данным литературы (X. Escofet et al., 2003), гломерулосклероз, превышающий 20%, определяет низкое актуальное пятилетнее выживание АТП. Сниженная функция АТП отмечена и при хроническом гломерулонефрите ДП.

Тромбоз капилляров клубочков и интертубулярных сосудов в ЧБт АТП встречался значительно чаще, чем в НБт. Поэтому тромботическая микроангиопатия может быть привнесенной патологией ДП, но может и развиваться в первый час после включения почки в кровоток.

Обнаружено увеличение частоты инфильтрации лимфоидными клетками интерстиция в ЧБт по сравнению с НБт. Этот факт позволяет предположить, что в ЧБт встречаются не только «лейкоциты-пассажиры», но возможна и ранняя атака иммунокомпетентными клетками АТП.

В ЧБт по сравнению с НБт гораздо чаще были проявления повышенной проницаемости капилляров клубочков – выход белкового ультрафильтрата и иногда эритроцитов в просвет капсулы гломерул. Мы рассматрива-

ем эту патологию как проявление ишемического повреждения. Однако к наиболее характерному морфологическому признаку ишемического повреждения клубочков следует отнести коллапс капиллярных петель клубочков в ЧБт при умеренной и выраженной степени ОКН.

Значительные различия были выявлены в проявлении ОКН в НБт и ЧБт. В ЧБт по сравнению с НБт частота легкой степени снижалась, а увеличивалось количество наблюдений с умеренной и тяжелой степенью ОКН. В нашем исследовании есть часть наблюдений, в которых НБ и ЧБ были выполнены одной и той же почки. В таких парных наблюдениях прослеживалась тенденция перехода легкой степени ОКН в НБт в умеренную степень ОКН в ЧБт; умеренной степени ОКН в НБт в тяжелую степень в ЧБт.

Отличительной особенностью ЧБт было частое обнаружение десквамированных эпителиоцитов канальцев и эндотелиоцитов сосудов, как проявление реперфузионного повреждения АТП. В ЧБт отмечено набухание эндотелия капилляров клубочков, что местами вызывало нарушение их проходимости. Кроме того, было отмечено очаговое разрушение эндотелиоцитов, пикноз их ядер, а также отслоение от базальной мембраны.

Представленное исследование показало, что основным видом патологии в НБт и ЧБт являются различные степени ОКН, а также нефросклероз ДП. Другие виды патологии встречаются в единичных наблюдениях, но могут вызывать сниженную функцию АТП (гломерулонефрит ДП) или определять изначально неудачный исход операции (сверхострое отторжение АТП – ПНФТ).

Наши исследования согласуются с данными J. Szanya с соавт. (1997), который считает ЧБ полезным средством прогнозирования начальной функции трансплантата. Наличие результатов исследования НБт и ЧБт помогает при интерпретации гистологических изменений в последующих повторных биоптатах АТП. При хронической нефропатии аллотрансплантата, которая может быть вызвана различными факторами, без наличия данных об исходном состоянии донорской почки невозможно определить в поздних биоптатах, какова доля предсуществующей патологии и какова доля приобретенного нефросклероза.

ВЫВОДЫ

1. Исследование нулевых биоптатов позволяет определить предсуществующую патологию в донорских почках. В общем пуле нулевых биоптатов степень нефросклероза была невысокой: количество склерозированных клубочков в среднем составляло $12,04 \pm 2,65\%$; гиалиноз стенки артериол выявлен в 23,1%; артериосклероз легкой степени обнаружен в 18,5%, умеренной степени – в 1,5%, а тяжелая степень отсутствовала. У части доноров среднего и пожилого возраста, причиной смерти кото-

рых были геморрагический инсульт или острое нарушение мозгового кровообращения, количество склерозированных клубочков достигало 50%. В нулевых биоптатах ишемическое повреждение отражает только повреждения, развивающиеся в агональном периоде и при первичной тепловой ишемии.

2. Изучение одночасовых биоптатов трансплантированной почки позволяет определить полную картину ишемического повреждения, реперфузионные повреждения, а также ранние осложнения аллотрансплантированной почки. Признаками реперфузионного повреждения аллотрансплантированной почки являются десквамация некротизированных эпителиоцитов и образование цилиндров из клеточного детрита в просвете канальцев, а также появление десквамированных эндотелиоцитов сосудов и микроэмболов в одночасовых биоптатах.

3. В нулевых биоптатах донорских почек матриксные металлопротеиназы экспрессируют преимущественно в эпителиоцитах канальцев, а также в стенке артериол, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках средней оболочки артерий. При легкой степени острого канальцевого некроза имеет место слабая экспрессия матриксных металлопротеиназ. При умеренной степени острого канальцевого некроза происходит повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ и снижение экспрессии их тканевых ингибиторов, что обеспечивает элиминацию погибших структур и способствует процессам регенерации. При тяжелой степени острого канальцевого некроза экспрессия матриксных металлопротеиназ отсутствует, а повышается экспрессия их тканевых ингибиторов.

4. Нулевые биоптаты донорских почек и одночасовые биоптаты аллотрансплантированных почек в одинаковой мере пригодны для диагностики предсуществующей патологии. Ишемические повреждения имеют место во всех нулевых и одночасовых биоптатах и проявляются в виде острого канальцевого некроза. Однако в одночасовых биоптатах степень острого канальцевого некроза достоверно выше, чем в нулевых биоптатах. Поэтому степень ишемических и реперфузионных повреждений адекватно определяется в одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек, а в нулевых биоптатах донорских почек степень ишемических повреждений бывает заниженной.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нулевые биопсии рекомендуется выполнять по протоколу у всех трупных доноров почки, особенно у доноров с расширенными критериями, для оценки пригодности донорских почек для трансплантации.

2. Одночасовые биопсии следует выполнять по протоколу для адекватной оценки ишемических и реперфузионных повреждений.

3. При оценке ишемического повреждения в нулевых биоптатах донорской почки следует учитывать, что после ее трансплантации эта патология будет более выраженной. Однако ишемические повреждения предпочтительнее оценивать на основании результатов исследования однокласовых биоптатов аллотрансплантированной почки, так как в них они более выражены по сравнению с нулевыми биоптатами донорской почки.

4. При оценке хронической патологии в диагностических биоптатах аллотрансплантированной почки, выполненных в поздние сроки после операции, рекомендуется учитывать степень склеротических изменений в нулевых и/или однокласовых биоптатах.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. **Арефьев М.Л., Ильинский И.М., Тырин В.В., Можейко Н.П., Турчина Ю.Е., Нестеренко И.В.** Сравнительная морфология нулевых и однокласовых биоптатов аллотрансплантированных почек // Тезисы докладов. IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова. – Москва. – 9–10 ноября 2008. – С. 169–170.
2. **Ильинский И.М., Куренкова Л.Г., Арефьев М.Л., Турчина Ю.Е., Томилина Н.А., Каабак М.М.** Экспрессия некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП) при патологии аллотрансплантированных почек у детей // Тезисы докладов. IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова. – Москва. – 9–10 ноября 2008. – С. 124–125.
3. **Ильинский И.М., Арефьев М.Л., Можейко Н.П., Куренкова Л.Г., Минина М.Г., Гордюшина В.С.** Острый канальцевый некроз в нулевых и однокласовых биоптатах аллотрансплантированных почек // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 14.
4. **Арефьев М.Л., Минина М.Г., Можейко Н.П., Ильинский И.М.** Патоморфология нулевых биоптатов донорских почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – № 1.
5. **Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.** Предсуществующая патология в нулевых биоптатах донорских почек и однокласовых биоптатах аллотрансплантированных почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – № 1.

Бугров Алексей Викторович

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ sCD30
И PAPP-A ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрава»

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Шевченко Ольга Павловна

Долгов Владимир Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Трансплантация сердца (ТС) является методом выбора при лечении застойной сердечной недостаточности. К настоящему времени число трансплантаций сердца во всем мире превысило 90 000 операций (Stehlik J. et al., 2010). В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития РФ» выполнено более 200 трансплантаций сердца, и вопросы прогнозирования, диагностики и оценки эффективности лечения после-

операционных осложнений у реципиентов сердца имеют особую актуальность (Казаков Э.Н. с соавт., 2010). По данным 26-го регистра Международного общества по трансплантации сердца и легкого, основными причинами, существенно ограничивающими выживаемость реципиентов в первые три года после трансплантации, являются инфекционные осложнения и острое отторжение пересаженного сердца, в отдаленные сроки – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) (Taylor D.O. et al., 2009).

Несмотря на совершенствование хирургических подходов, разработку и внедрение новых схем иммуносупрессии, стандартизацию и снижение рисков при подборе донорского материала, позволивших существенно увеличить выживаемость, продолжительность и качество жизни реципиентов с пересаженным сердцем, вопросы прогнозирования, раннего выявления и неинвазивного мониторинга развития послеоперационных осложнений остаются открытыми. Для решения этих вопросов исследуются возможности лабораторных маркеров, которые позволяли бы проводить длительное послеоперационное наблюдение реципиентов сердца с ограничением применения инвазивных диагностических вмешательств, своевременно выявлять развитие осложнений, обладали достаточной чувствительностью, специфичностью и информативностью. В качестве таких маркеров активно изучаются растворимая форма CD30 (sCD30) и ассоциированный с беременностью белок А плазмы крови (PAPP-A).

Молекула CD30 – поверхностный трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 105-120 кДа, член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-R). Трансдукция сигнала через рецептор CD30 запускает развитие Т-хелперов 2-го типа (Th-2) и секрецию ими цитокинов. Взаимодействие рецептора CD30 со своим лигандом играет роль в каскадных механизмах, влияющих на ключевые процессы жизнедеятельности клетки: дифференцировку, активацию, пролиферацию и клеточную гибель. Растворимая форма CD30 рассматривается как лабораторный маркер активации иммунной системы, а именно Т-клеток, концентрация которого может быть измерена в плазме крови. Установлено клиническое значение sCD30 как возможного индикатора риска развития острого и хронического отторжения трансплантата почки, коррекции иммуносупрессивной терапии и прогноза развития осложнений после трансплантации (Azarpira N. et al., 2010; Fabrega E. et al., 2007; Ypsilantis E. et al., 2009).

Ассоциированный с беременностью белок А плазмы крови (PAPP-A) – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста. В настоящее время PAPP-A признан в качестве маркера нестабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и риска развития инфаркта миокарда у больных ИБС (Cosin-Sales J. et al., 2005; Dekker M.S. et al., 2010).

Диагностическое значение и возможность применения sCD30 и PAPP-A в качестве лабораторных биомаркеров у реципиентов сердца не изучены.

Цель исследования

Определить клинико-диагностическое значение растворимой формы CD30 и белка плазмы А, ассоциированного с беременностью, у пациентов до и после ортотопической трансплантации сердца.

Задачи исследования

1. Изучить содержание sCD30 у больных застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации и его связь с уровнями маркеров активности макрофагов (неоптерина), воспаления (СРБ), дисфункции эндотелия (sVCAM-1), тромбообразования (гомоцистеина) и апоптоза (sFas).
2. Определить прогностическое значение уровня sCD30, определяемого на этапе дооперационного обследования, в отношении развития острого клеточного отторжения трансплантированного сердца.
3. Оценить прогностическое значение уровня sCD30, измеряемого на этапе дооперационного обследования и в первый год после трансплантации в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца.
4. Исследовать содержание PAPP-A у больных застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации и его взаимосвязь с концентрациями маркеров активности макрофагов (неоптерина), воспаления (СРБ), дисфункции эндотелия (sVCAM-1), тромбообразования (гомоцистеина) и апоптоза (sFas).
5. Оценить прогностическое значение уровня PAPP-A, определяемого на этапе дооперационного обследования и в первый год после трансплантации, в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца.

Научная новизна исследования

Новыми являются данные о повышенном содержании sCD30 в плазме крови реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации сердца, что свидетельствует об активации Т-хелперного звена иммунной системы.

Впервые установлено, что повышенный уровень sCD30, измеренный до операции, связан с риском развития острого клеточного отторжения трансплантата сердца.

Впервые доказана связь PAPP-A с повреждением сосудов трансплантированного сердца на основании выявления его повышенных уровней у реципиентов с васкулопатией трансплантата.

Впервые получены данные о прогностическом значении уровня PAPP-A, определяемого на этапе дооперационного обследования, в отношении раннего развития васкулопатии трансплантированного сердца и сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что повышение уровня PAPP-A у реципиентов в первый год после ТС связано с риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Практическая значимость исследования

У больных сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, выявление повышенного уровня sCD30 позволяет обнаружить лабораторные признаки активации Т-клеточного звена иммунной системы и прогнозировать риск развития острого клеточного отторжения после трансплантации.

Обнаружение повышенного уровня маркера эндогенной деструкции PAPP-A в плазме крови у больных на этапе дооперационного обследования и реципиентов сердца в первый год после трансплантации связано с неблагоприятным прогнозом и позволяет оценивать степень риска развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, выявление повышенного уровня sCD30 (≥ 8 Ед/мл) связано с высоким риском развития острого клеточного отторжения в первый год после трансплантации.

Определение уровня PAPP-A (≥ 11 мМЕ/л) у реципиентов сердца до и в течение первого года после трансплантации имеет прогностическое значение относительно риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно осуществлял сбор и обработку клинического материала для исследования. Все лабораторные тесты, анализ полученных результатов, их интерпретация и статистическая обработка выполнены автором лично.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в отделении коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на циклах повышения квалификации врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики ГОУ ДПО

«Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава».

Апробация работы

Апробация работы состоялась 17 июня 2010 года на совместной научной конференции сотрудников лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития России» (ФНЦТИО) и кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (ГОУ ДПО «РМАПО»).

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены: на III Конгрессе московских хирургов (Москва, 14–15 мая 2009 г.); научно-практической конференции «Технологии и инновации в лабораторной медицине» (30–31 марта Москва 2009 г.), IV Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 9–10 ноября, 2008), V Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 8–10 октября 2010 года).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики больных и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, 6 выводов, практических рекомендаций, указатель используемой литературы включает 38 отечественных и 152 зарубежных источника. Работа изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 19 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе данных, полученных при обследовании реципиентов сердца, в динамике, до и в различные сроки после ТС. Обследование и лечение больных проводилось в отделении коронарной хирургии и трансплантации сердца ФНЦТИО (зав. – профессор Э.Н. Казаков).

Обследовано 20 больных застойной сердечной недостаточностью, ожидающих ТС, у 4 пациентов была диагностирована ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), у 16 – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). В первый год после ТС было обследовано 28 реципиентов (у 21 больного до операции ТС была ДКМП, у 7 – ИКМП). В отдаленные сроки после ТС (1–16 лет) было обследовано 40 реципиентов (26 больных с диагнозом до ТС ДКМП, 14 – с ИКМП). Всего в ходе работы был обследован 41 ре-

ципиент, 20 пациентов были обследованы до и в различные сроки после операции ТС и, таким образом, были включены в две или три группы обследуемых (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Реципиенты сердца до ТС (n = 20)	Реципиенты сердца в течение первого года после ТС (n = 28)	Реципиенты сердца через 1–16 лет после ТС (n = 40)
Средний возраст, лет (Диапазон вариаций)	37,5 ± 11,5 (18–55)	45,7 ± 12,4 (18–54)	47,2 ± 13,7 (19–67)
Пол:			
мужчин	17	25	35
женщин	3	3	5

Всем реципиентам сердца ежегодно или по показаниям выполнялись электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, коронароангиография в отделении рентгенохирургических методов лечения (зав. – профессор В.В. Честухин). Диагноз БКАПС у реципиентов сердца устанавливался на основании данных коронароангиографического исследования.

Степень острого клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали на основании результатов морфологического исследования эндомикардиального биоптата, проводимого в отделении клинической патологии (зав. – профессор Ильинский И.М.) по шкале Стенфордского центра: 0 – нет отторжения, 1А – очаговое легкое отторжение; 1В – диффузное легкое отторжение; 2 – очаговое умеренное отторжение; 3А – многоочаговое умеренное отторжение; 3В – диффузное, пограничное с тяжелым отторжение.

Все реципиенты получали индивидуальную медикаментозную и трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую преднизолон, циклоспорин или такролимус, и микофенолата мофетил.

Плановое лабораторное обследование пациентов включало: общий и биохимический анализы крови и мочи, определение электролитного состава плазмы и показателей свертывающей системы. Материалом для исследования служила плазма крови, получаемая при плановом обследовании пациентов.

Уровни PAPP-A и sCD30 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реагентов производства «Diagnostic Systems Laboratories Inc», США, и «Bender Medsystems», Австрия, соответственно. Измерение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводили методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате с использова-

нием наборов реагентов «Aptec Diagnostics nv» (Бельгия). Также методом иммуноферментного анализа определяли концентрации неоптерина (НП, «IBL», Германия), сосудистых молекул клеточной адгезии (sVCAM-1), sFas («Bender MedSystems», Австрия), гомоцистеина (ГЦ, «Axis-Shield», Германия–Норвегия).

Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета STATISTICA 7.0. (STATSOFT, Россия) и MS OFFICE EXCEL. При анализе результатов исследования использовали методы описательной статистики: вычисление среднего арифметического (M), стандартного отклонения (s), верхней и нижней границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), медианы, нижних и верхних процентилей. Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по критерию Манна–Уитни. Достоверность различий частот исследуемых признаков в группах определялась с помощью точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи исследуемых маркеров использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмана. В качестве уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Выживаемость без развития послеоперационных осложнений в группах больных оценивалась при помощи метода Каплана–Мейера, сравнение выживаемости проводилось с использованием логрангового метода (log-rank). Конечными точками при анализе выживаемости являлись: обнаружение ангиографических признаков васкулопатии пересаженного сердца, развитие острого коронарного синдрома, острого клеточного отторжения степени 3А, смерть от сердечно-сосудистых причин. При исходно повышенных уровнях изучаемых маркеров оценивали относительный риск (RR) развития осложнений после трансплантации сердца. При оценке диагностических характеристик исследуемых маркеров применялся ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика уровня sCD30 до и в различные сроки после трансплантации сердца

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца средний уровень sCD30 составил $6,9 \pm 3,4$ Ед/мл (от 0,32 до 21,3 Ед/мл, $n = 20$). В течение первого года после ТС средний уровень sCD30 составил $7,7 \pm 4,9$ Ед/мл (от 0,13 до 22,3 Ед/мл, $n = 28$) и достоверно не отличался от такового до трансплантации ($p > 0,05$). У реципиентов в отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС уровень sCD30 составил $16,8 \pm 12,2$ Ед/мл (от 1,6 до 100,2 Ед/мл, $n = 40$) и был достоверно выше, чем уровень sCD30 у реципиентов в течение первого года после ТС и пациентов с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца (рис. 1).

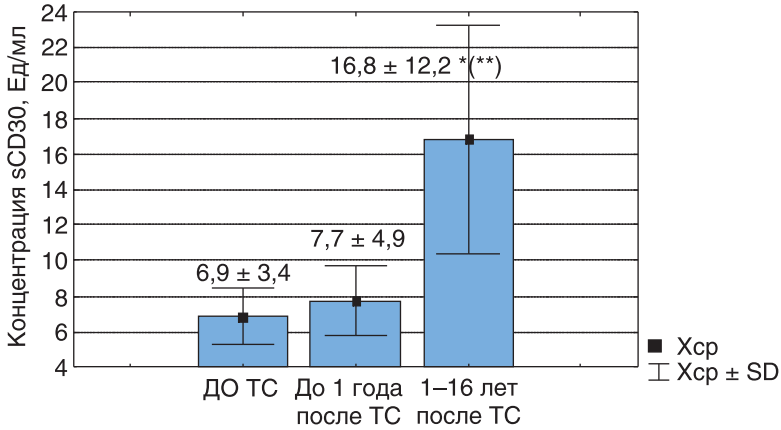


Рис. 1. Средние уровни sCD30 у реципиентов до ТС и в различные сроки после ТС

* – в сравнении с реципиентами до ТС ($p = 0,02$);

** – в сравнении с реципиентами в первый год после ТС ($p = 0,03$)

Медиана распределения значений уровней sCD30, определенных у всех обследованных пациентов, соответствовала 8 Ед/мл.

Количество пациентов с уровнем sCD30 > 8 Ед/мл в отдаленные сроки после ТС (1–16 лет) увеличивалось. Так, до ТС уровень sCD30 > 8 Ед/мл был выявлен у 7 из 20 пациентов (35%), в течение первого года – у 9 из 28 пациентов (32%), в отдаленные сроки – у 25 из 38 пациентов (66%) (рис. 2).

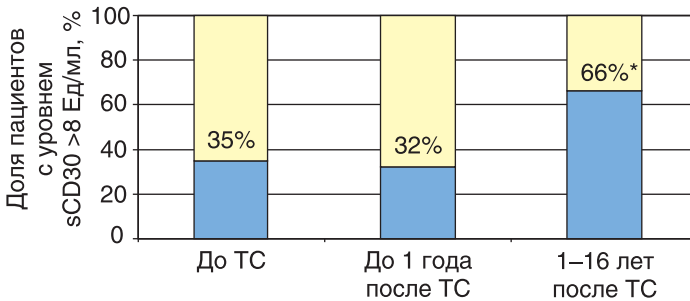


Рис. 2. Увеличение доли пациентов с уровнем sCD30 > 8 Ед/мл в отдаленные сроки после ТС

* – в сравнении с частотой встречаемости до ТС ($p = 0,03$) и до 1 года после ТС ($p = 0,01$)

Таким образом, в отдаленные сроки (1–16 лет после ТС) наблюдается увеличение содержания sCD30 в плазме крови реципиентов сердца и увеличивается количество пациентов с уровнем sCD30 выше медианы распределения.

Связь уровня sCD30 с концентрациями лабораторных маркеров, потенциально значимых в развитии осложнений у реципиентов сердца

Не было выявлено связи уровня sCD30 с полом, возрастом, наличием артериальной гипертензии, уровнями липидов в плазме крови у пациентов до и после ТС.

Для концентраций СРБ, неоптерина (НП), гомоцистеина (ГЦ), маркера дисфункции эндотелия (sVCAM-1) не было выявлено корреляционной взаимосвязи с уровнями sCD30 до и после трансплантации сердца. В течение первого года после ТС уровень sCD30 слабо коррелировал с концентрацией sFas ($r = 0,35$, $p = 0,034$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция (r) уровней sCD30 с концентрациями СРБ, неоптерина, гомоцистеина, sVCAM-1 и sFas реципиентов сердца

sCD30, Ед/мл	До ТС		До 1 года после ТС		1–16 лет после ТС	
	r	p	r	p	r	p
СРБ, мг/л	0,26	0,061	0,21	0,09	0,23	0,060
НП, нмоль/л	0,20	0,075	0,15	0,10	0,18	0,071
sVCAM-1, нг/мл	0,22	0,80	0,2	0,80	0,21	0,50
ГЦ, мкмоль/л	0,3	0,60	0,23	0,60	0,26	0,065
sFas, нг/мл	0,32	0,94	0,35	0,034	0,34	0,06

Отсутствие корреляционной взаимосвязи указывает на независимость sCD30 от других факторов и маркеров при развитии осложнений после ТС.

Исследование прогностического значения уровня sCD30 в отношении развития острого клеточного отторжения пересаженного сердца

Для оценки связи исходного уровня sCD30, определяемого на этапе дооперационного обследования, с прогнозом развития острого клеточного отторжения, был проведен сравнительный анализ концентрации sCD30 у реципиентов с острым клеточным отторжением выраженностью не более 1В по шкале Стенфордского университета и у пациентов с наибольшей выраженностью острого клеточного отторжения – 3А (рис. 3).

Из 20 пациентов с застойной СН, обследованных до ТС, в течение 12 месяцев после трансплантации острое клеточное отторжение 3А развилось у 9 пациентов. У 7 из них уровень sCD30 до развития этих осложнений был выше медианы распределения 8 Ед/мл (средний уровень sCD30 в группе составил $9,6 \pm 2,3$ Ед/мл). Среди 11 пациентов, выраженность клеточного отторжения которых в первый год после ТС не превышала 1В, уровень sCD30 более 8 Ед/мл был выявлен только у одного пациента (средний уровень в группе sCD30 составил $5,2 \pm 2,4$ Ед/мл).

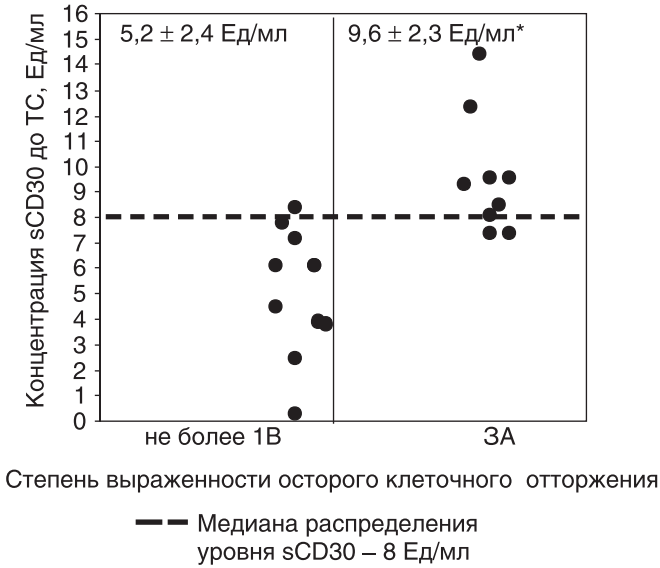


Рис. 3. Концентрация sCD30 до ТС в группах пациентов с различной выраженностью острого клеточного отторжения в течение первого года после ТС

* $p < 0,05$ в сравнении с группой, выраженность клеточного отторжения в которой не превышала 1В

При исследовании взаимосвязи претрансплантационного уровня sCD30 и эпизодов острого клеточного отторжения в первый год после ТС с помощью критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия в уровнях sCD30 между исследуемыми группами пациентов ($p = 0,023$).

На рис. 4 представлены кривые, отражающие кумулятивную долю пациентов с острым клеточным отторжением 1В в группах больных с дотрансплантационным уровнем sCD30 ≥ 8 Ед/мл ($n = 8$) и с уровнем < 8 Ед/мл ($n = 12$).

Из 8 реципиентов с исходно повышенным уровнем sCD30 (≥ 8 Ед/мл) у 7 больных (88%) в течение периода наблюдения (максимальный срок наблюдения после измерения уровня sCD30 составил 14 месяцев) наблюдались эпизоды острого клеточного отторжения, выраженность которых составила 3А по шкале Стенфордского университета. У 10 реципиентов из 12 (83%) с уровнем sCD30 менее 8 Ед/мл за весь период наблюдения выраженность клеточного отторжения не превышала 1В. Сравнительный анализ с использованием логрангового метода выявил достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий в группах реципиентов с исходно высоким и исходно низким уровнем sCD30: 13 и 83% соответственно ($p = 0,006$).

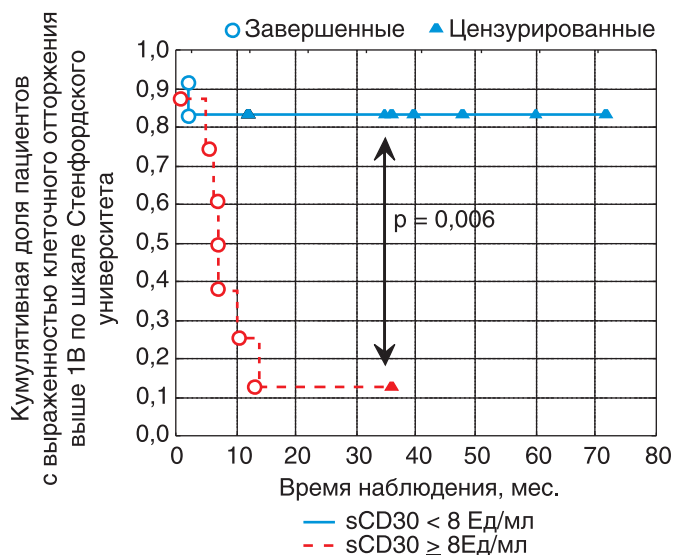


Рис. 4. Кумулятивная доля пациентов с острым клеточным отторжением 1В, в группах с уровнем sCD30 более 8 Ед/мл и менее 8 Ед/мл

Расчет относительного риска (RR) развития острого клеточного отторжения в первый год после ТС у реципиентов с исходно высоким уровнем sCD30 показал: относительный риск развития клеточного отторжения составил 5,3, разность рисков для изучаемого фактора – 0,71, стандартная ошибка показателя относительного риска – 0,66. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,4–19,1. Таким образом, вероятность развития острого клеточного отторжения выраженностью 3А у реципиентов с исходно высоким уровнем sCD30 в 5,3 раза выше, чем у реципиентов с низким уровнем до ТС sCD30.

Выявление уровня sCD30 $\geq 8,0$ Ед/мл на этапе дооперационного обследования пациентов, ожидающих ТС, имеет статистически значимое прогностическое значение в отношении риска развития острого клеточного отторжения у реципиентов в течение первого года после ТС, что объясняется, очевидно, исходно имеющейся активацией иммунных механизмов этих пациентов.

Связь уровня sCD30 с развитием васкулопатии трансплантата в отдаленные сроки после ТС

Уровень sCD30 в отдаленные сроки (1–16 лет после ТС) был выше у реципиентов с ангиографически подтвержденной БКАПС ($13,3 \pm 8,4$ Ед/мл, от 4,9 до 43,6 Ед/мл, $n = 25$), чем у реципиентов без БКАПС ($9,1 \pm 4,6$ Ед/мл, от 1,6 до 19 Ед/мл, $n = 13$) (рис. 5).

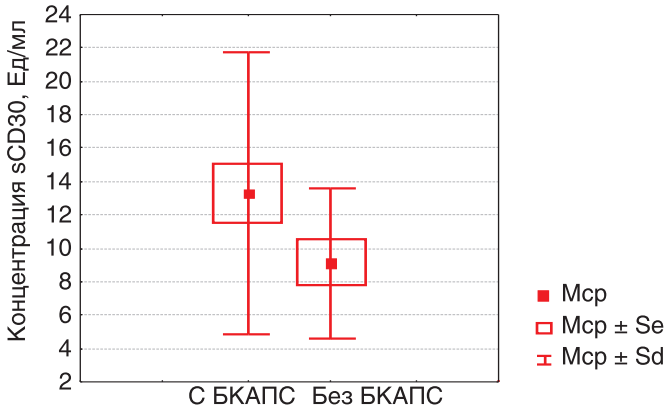


Рис. 5. Уровни sCD30 у реципиентов с БКАПС и без таковой в отдаленные сроки (1–16) лет после ТС

Однако при статистическом сравнении с помощью критерия Манна–Уитни значимых различий между исследуемыми группами в уровнях sCD30 выявлено не было ($p = 0,14$).

Диагностическая значимость sCD30 при болезни коронарных артерий пересаженного сердца. ROC-анализ

Для оценки клинической эффективности определения уровней sCD30 в качестве диагностического теста для диагностики БКАПС в отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности (табл. 3).

Таблица 3

Диагностическое значение уровня sCD30 у реципиентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца

Показатели клинической эффективности теста	Диагностическое значение sCD30, %
Диагностическая чувствительность	60
Диагностическая специфичность	71
Диагностическая значимость положительных результатов	84
Диагностическая значимость отрицательных результатов	45

При оценке диагностических характеристик sCD30 при развитии васкулопатии трансплантата за верхнюю границу принята медиана распределения уровня sCD30 – 8 Ед/мл. Результаты ROC-анализа представлены на рис. 6.

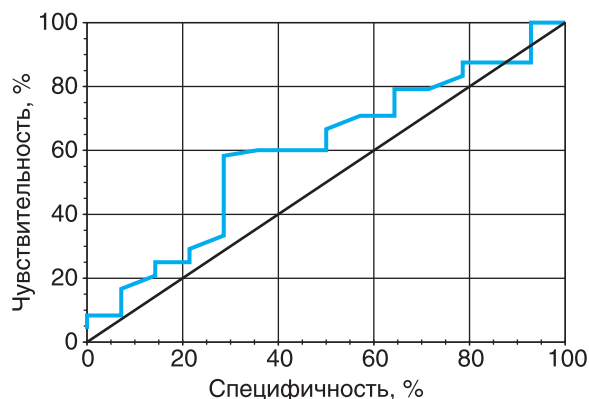


Рис. 6. ROC-кривая теста на sCD30 для диагностики БКАПС

Площадь под кривой ROC для маркера sCD30 составляет $0,6 \pm 0,09$ ед² (95% ДИ 0,4 ; 0,68, $p = 0,024$). Чувствительность означала вероятность развития БКАПС, у реципиента с уровнем sCD30 до ТС выше 8 Ед/мл, а специфичность показывала, какова вероятность того, что у больного без БКАПС уровень маркера будет ниже этого значения. Анализ показал, что чувствительность определения sCD30 для диагностики развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС составляет 60%, а специфичность – 71%. Диагностическая значимость положительных результатов – 84% означала, что в 84% случаев уровень sCD30 у пациентов с БКАПС превышал 8 Ед/мл. Диагностическая значимость отрицательных результатов составила 45%, т. е. только в 45% случаев уровни sCD30 ниже 8 Ед/мл были обнаружены у пациентов без БКАПС.

Прогностическое значение уровня sCD30 в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца

Оценку связи дотрансплантационных уровней sCD30 с прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений, а именно: болезни коронарных артерий пересаженного сердца, острого коронарного синдрома, летального исхода от сердечно-сосудистых причин, а также развития острого отторжения с нарушениями гемодинамики, проводили у пациентов с уровнями этого маркера в плазме крови выше и ниже медианы распределения: ≥ 8 Ед/мл и < 8 Ед/мл соответственно.

Из 20 пациентов с застойной СН, обследованных до ТС, после трансплантации перечисленные выше сердечно-сосудистые осложнения возникли через 2–35 месяцев после ТС у 13 пациентов, и только у 5 из них исходный уровень sCD30 был выше 8 Ед/мл (средний уровень sCD30 составил $8,2 \pm 4,3$ Ед/мл). Среди 7 пациентов без указанных осложнений

уровень sCD30 более 8 Ед/мл был выявлен только у 2 больных (средний уровень sCD30 составил $10,2 \pm 0,6$ Ед/мл).

Из 22 пациентов, обследованных в течение первого года через 1–6 месяцев после трансплантации, сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации (через 2–35 месяцев) возникли у 13 пациентов, и только у 5 sCD30 был выше 8 Ед/мл (средний уровень составил $7,8 \pm 5,1$ Ед/мл). Среди 9 пациентов без указанных осложнений уровень sCD30 > 8 Ед/мл был выявлен у 2 больных (средний уровень sCD30 составил $8,0 \pm 5,6$ Ед/мл).

Сравнительный анализ (рис. 7) с использованием логрангового метода не выявил достоверных различий в выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений в группах реципиентов с уровнем sCD30 ≥ 8 Ед/мл и sCD30 < 8 Ед/мл до ТС ($p = 0,55$) и в первый год после ТС ($p = 0,22$).

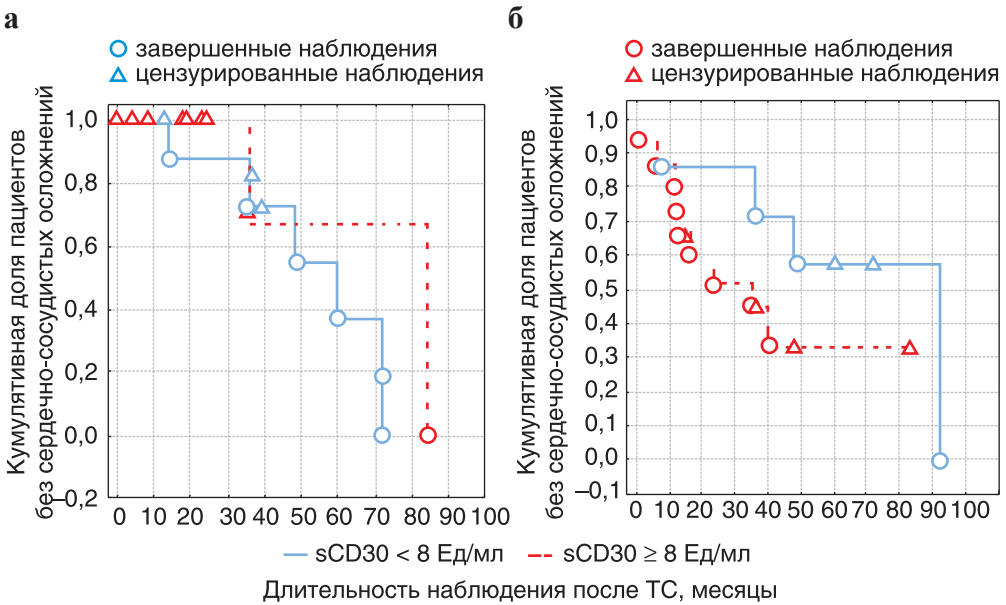


Рис. 7. Кумулятивная доля пациентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах с различным уровнем sCD30 до ТС (а) и в первый год после ТС (б)

Относительный риск (RR) развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с повышенным уровнем sCD30 (≥ 8 Ед/мл) до и в первый год после ТС составил 2,4 (95% ДИ 0,8–6,5) и 2,6 (95% ДИ 0,6–8,8) соответственно и признан статистически не значимым.

Результаты настоящего исследования показали, что измерение уровня sCD30 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и реципиентов в первый год после ТС не имеет статистически значимого прогно-

тического значения в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС, однако имеет прогностическое значение в отношении развития острого клеточного отторжения в течение первого года после трансплантации.

Динамика уровня PAPP-A до и в различные сроки после трансплантации сердца

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, средний уровень PAPP-A составил $11,5 \pm 3,7$ мМЕ/л (от 6 до 20 мМЕ/л, $n = 15$). В течение года после ТС средний уровень PAPP-A составил $11,1 \pm 3,2$ мМЕ/л (от 2 до 16 мМЕ/л, $n = 17$) и достоверно не отличался от такового до трансплантации. У реципиентов в отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС уровень PAPP-A составил $12,9 \pm 2,4$ мМЕ/л (от 9 до 17 мМЕ/л, $n = 24$) и достоверно не отличался от такового у реципиентов в первый год после ТС и пациентов с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца (рис. 8.)

Медиана распределения значений уровней PAPP-A, определенных у всех обследованных пациентов, соответствовала 11 мМЕ/л.

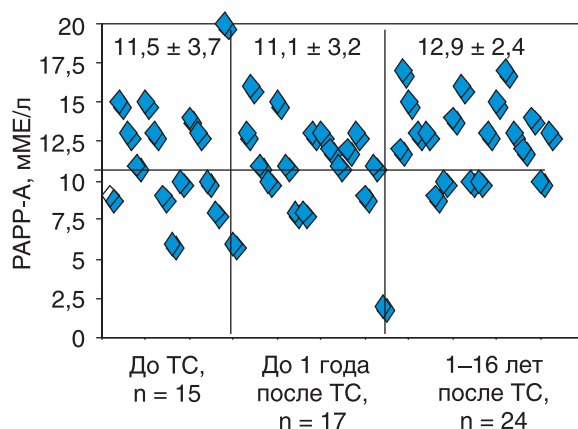


Рис. 8. Уровни PAPP-A у пациентов до и в различные сроки после ТС

Следует отметить, что хотя средние уровни PAPP-A у пациентов до ТС и в различные сроки после нее достоверно не отличались, количество пациентов с уровнем PAPP-A выше медианы распределения после ТС увеличивалось (рис. 9). Так, до ТС уровень PAPP-A >11 мМЕ/л был выявлен у 8 из 15 пациентов (53%), в течение первого года и в отдаленные сроки встречался достоверно чаще: у 13 из 17 пациентов (77%) и у 19 из 24 пациентов (79%) соответственно.

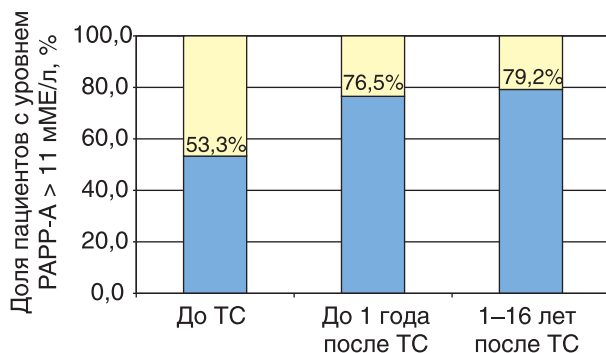


Рис. 9. Увеличение доли пациентов после ТС с уровнем PAPP-A > 11 мМЕ/л

Таким образом, у пациентов до и в различные сроки после трансплантации сердца уровни PAPP-A в плазме крови достоверно не отличаются, однако количество пациентов с уровнем PAPP-A >11 мМЕ/л после ТС увеличивается.

Связь уровня PAPP-A с концентрациями лабораторных маркеров, потенциально значимых в развитии осложнений у реципиентов сердца

Не было выявлено связи уровня PAPP-A с полом, возрастом, наличием артериальной гипертензии, уровнями липидов в плазме крови у пациентов до и после ТС.

Для СРБ, неоптерина, гомоцистеина, маркера дисфункции эндотелия (sVCAM-1), sCD30 и sFas не было выявлено корреляционной взаимосвязи уровней PAPP-A, в исследуемых группах пациентов до и после трансплантации сердца (табл. 4).

Таблица 4

Корреляция (r) уровней PAPP-A с концентрациями СРБ, неоптерина, гомоцистеина, sVCAM-1 и sFas пациентов до трансплантации и реципиентов после трансплантации сердца

PAPP-A, мМЕ/л	До ТС		До 1 года после ТС		1-16 лет после ТС	
	r	p	r	p	r	p
СРБ, мг/л	0,21	0,060	0,26	0,061	0,34	0,45
НП, нмоль/л	0,18	0,071	0,2	0,075	0,15	0,07
sVCAM-1, нг/мл	0,1	0,5	0,3	0,065	0,1	0,26
ГЦ, мкмоль/л	0,25	0,065	0,3	0,065	0,3	0,70
sCD30, Ед/мл	0,37	0,91	0,37	0,96	0,35	0,96
sFas, нг/мл	0,15	0,23	0,18	0,12	0,25	0,24

Отсутствие корреляционной взаимосвязи указывает на независимость PAPP-A от других факторов и маркеров при развитии осложнений после ТС.

Связь уровня PAPP-A с развитием васкулопатии трансплантата в отдаленные сроки после ТС

В отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС уровень PAPP-A был связан с развитием БКАПС: концентрация PAPP-A была достоверно выше у реципиентов с ангиографически подтвержденной БКАПС ($14,4 \pm 1,8$ мМЕ/л, от 12 до 17 мМЕ/л, $n = 11$), чем у реципиентов без БКАПС ($10,6 \pm 1,7$ мМЕ/л, от 9 до 13 мМЕ/л, $n = 13$, $p < 0,05$) (рис. 10).

У всех реципиентов с БКАПС уровень PAPP-A был выше медианы распределения, у реципиентов без БКАПС уровень PAPP-A > 11 мМЕ/л был выявлен только у 3 из 13 (38%) пациентов.

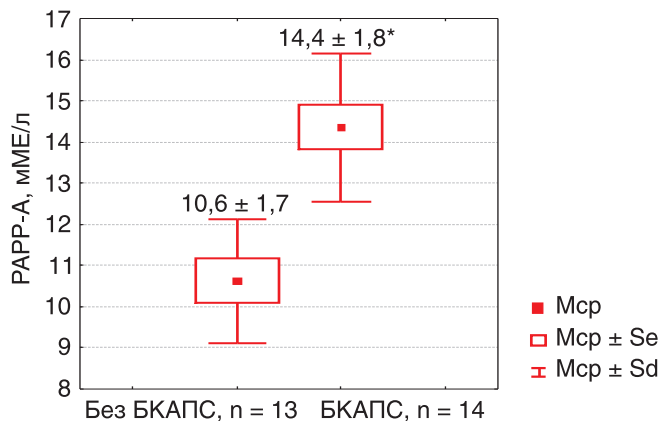


Рис. 10. Уровень PAPP-A у реципиентов с БКАПС и без таковой в отдаленные сроки (1–16 лет)

* – $p < 0,05$ в сравнении с реципиентами без БКАПС) после ТС

Результаты проведенного исследования показывают что, повышенный уровень PAPP-A (>11 мМЕ/л) у реципиентов в отдаленные сроки после ТС может служить индикатором риска развития васкулопатии трансплантата.

Диагностическая значимость PAPP-A при болезни коронарных артерий пересаженного сердца. ROC-анализ

В табл. 5 представлена оценка клинической эффективности теста на PAPP-A у реципиентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца.

Таблица 5

Диагностическое значение PAPP-A у реципиентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца

Показатели клинической эффективности теста	Диагностическое значение PAPP-A, %
Диагностическая чувствительность	94
Диагностическая специфичность	89
Диагностическая значимость положительных результатов	81
Диагностическая значимость отрицательных результатов	100

При оценке диагностического значения PAPP-A при развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца за верхнюю границу принята медиана распределения уровня PAPP-A – 11 мМЕ/л.

Диагностическая значимость положительных результатов составила 81%, т. е. в 81% образцов крови пациентов с БКАПС уровень PAPP-A превышал 11 мМЕ/л. Диагностическая значимость отрицательных результатов составила 100%, т. е. в 100% случаев уровни PAPP-A ниже 11 мМЕ/л были обнаружены у пациентов без БКАПС. Результаты ROC-анализа представлены на рис. 11.

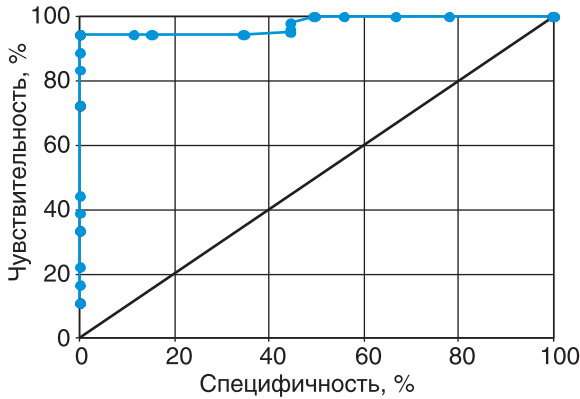


Рис. 11. ROC-кривая теста на PAPP-A для диагностики БКАПС

Площадь под кривой ROC для маркера PAPP-A – $0,95 \pm 0,04$ ед² (95% ДИ 0,87; 1, $p = 0,006$): при использовании в качестве отрезной (cut-off) точки значения концентрации 11 мМЕ/л, чувствительность метода составляет с поправкой Йетса 94%, а специфичность с поправкой Йетса – 89%.

При сравнении нескольких маркеров наиболее информативным считается тот, у которого площадь под кривой ROC больше. Характеристики

ROC-кривых для исследуемых в настоящей работе маркеров – sCD30 и PAPP-A – при диагностике БКАПС после ТС представлены в табл. 6.

Таблица 6

Характеристики ROC-кривых для исследуемых маркеров при диагностике БКАПС после ТС

Площадь под ROC для маркера sCD30	Площадь под ROC для маркера PAPP-A
0,6 ± 0,09 ед ² (95% ДИ 0,4; 0,68, p = 0,024)	0,95 ± 0,04 ед ² (95% ДИ 0,87; 1, p = 0,006)

При сопоставлении площадей под кривой ROC для маркеров sCD30 и PAPP-A установлено, что наибольшей диагностической ценностью для выявления БКАПС обладает PAPP-A: при использовании в качестве отрезной точки значения концентрации 11 мМЕ/л чувствительность метода составляет 94%, а специфичность – 89%.

Прогностическое значение уровня PAPP-A в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца

Для оценки связи уровней PAPP-A с прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений а именно развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца, острого коронарного синдрома, летального исхода от сердечно-сосудистых причин, а также развития острого отторжения с нарушениями гемодинамики, реципиенты были разделены на две подгруппы с уровнями этого маркера в плазме крови выше и ниже медианы распределения: ≥ 11 мМЕ/л и < 11 мМЕ/л соответственно.

Величина уровня PAPP-A, определяемая на этапе дооперационного обследования у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, имела прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС. Ни у одного пациента (n = 7) с исходно низким (< 11 мМЕ/л) уровнем PAPP-A не развились сердечно-сосудистые осложнения после ТС в течение всего периода наблюдения (максимальный срок наблюдения 96 месяцев). У пациентов с исходно высоким (≥ 11 мМЕ/л) уровнем PAPP-A сердечно-сосудистые осложнения развились у 6 из 8 пациентов, в среднем через $14,1 \pm 9,5$ (от 2 до 36) месяца после ТС: у 4 реципиентов были выявлены признаки БКАПС, у одного – острое отторжение с нарушениями гемодинамики и у одного – острый инфаркт миокарда (рис. 12, а).

Величина уровня PAPP-A, определяемого у реципиентов в течение первого года после ТС, также имела прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений в более поздние сроки. Только у одного из 6 пациентов с низким (< 11 мМЕ/л) уровнем PAPP-A была диагностирована БКАПС (через 12 месяцев после ТС), у остальных

пяти пациентов в течение всего периода наблюдения (максимальный срок наблюдения 96 месяцев) не были выявлены конечные точки исследования. У пациентов с высоким (≥ 11 мМЕ/л) уровнем PAPP-A сердечно-сосудистые осложнения развились у 10 из 13 пациентов, в среднем через $18,5 \pm 13,0$ (от 2 до 35) месяца после измерения уровня PAPP-A: у 6 реципиентов была диагностирована БКАПС, у двух – тяжелое гуморальное отторжение, у одного – острое отторжение с нарушениями гемодинамики (рис. 12, б).

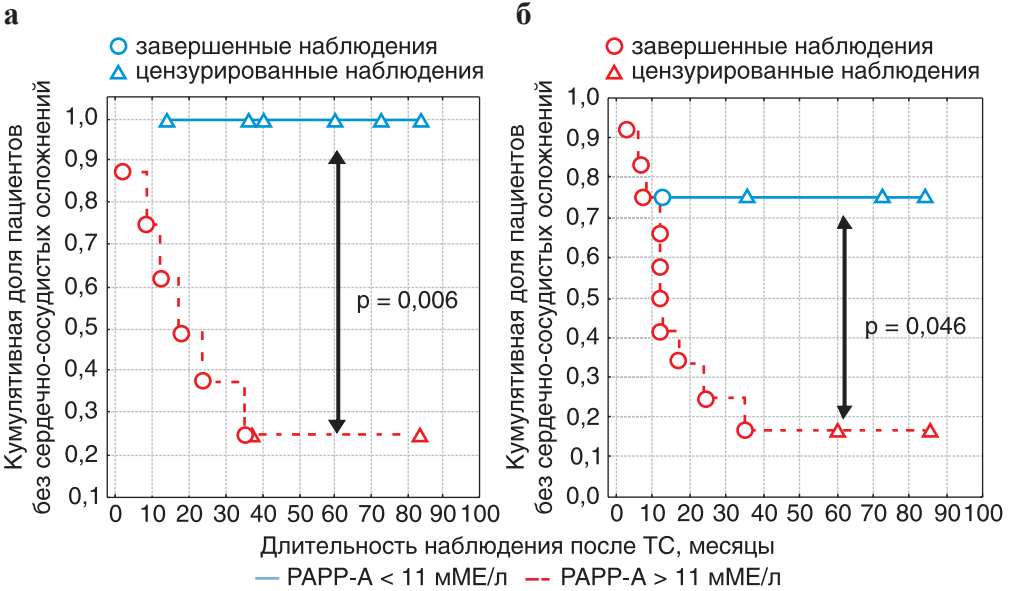


Рис. 12. Кумулятивная доля пациентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах с различным уровнем PAPP-A до ТС (а) и в течение первого года после ТС (б)

Сравнительный анализ с использованием логрангового метода позволил выявить достоверные различия в выживаемости без развития сердечно-сосудистых осложнений в группах реципиентов с уровнем PAPP-A выше и ниже медианы распределения до ТС ($p = 0,006$) и в первый год после ТС ($p = 0,046$).

Относительный риск (RR) развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов до и в первый год после ТС при повышенных уровнях PAPP-A (> 11 мМЕ/л) составил: 3,5 (95% ДИ 1,5–4,5) и 3,2 (95% ДИ 1,55–4,5) соответственно.

Таким образом, уровень PAPP-A, определяемый на этапе дооперационного обследования у пациентов, ожидающих трансплантацию, и у реципиентов в течение первого года после ТС, имеет прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после

трансплантации, а именно раннего, в течение трех лет после ТС, развития БКАПС, острого коронарного синдрома, летального исхода от сердечно-сосудистых причин, а также острого отторжения трансплантата с нарушениями гемодинамики.

Результаты настоящего исследования показали, что определение лабораторных маркеров – маркера активации Т-хелперного звена иммунной системы – sCD30 и маркера эндогенной деструкции PAPP-A, имеет клиническое значение при трансплантации сердца.

На этапе дооперационного обследования пациентов с застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, выявление повышенного более 8 Ед/мл уровня sCD30 связано с риском развития острого клеточного отторжения трансплантата, а повышение более 11 мМЕ/л уровня PAPP-A – с риском последующих сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца.

ВЫВОДЫ

1. Уровень sCD30 в плазме крови реципиентов увеличивается с течением времени после трансплантации сердца, и у реципиентов в отдаленные сроки после операции достоверно выше, чем у больных застойной сердечной недостаточностью и реципиентов в первый год после трансплантации. Величина уровня sCD30 у реципиентов сердца не связана с полом, возрастом, наличием артериальной гипертензии, уровнями липидов в плазме крови, а также с уровнями С-реактивного белка, неоптерина, гомоцистеина, маркера дисфункции эндотелия sVCAM-1, но в первый год после трансплантации положительно коррелирует с уровнем маркера апоптоза sFas ($r = 0,35$, $p = 0,034$).

2. Уровень sCD30 более 8 Ед/мл, определяемый у больных застойной сердечной недостаточностью на этапе дооперационного обследования, имеет значимое прогностическое значение в отношении развития острого клеточного отторжения в первый год после трансплантации (относительный риск RR 5,3; 95% ДИ 1,4–19,1).

3. Уровень sCD30, определяемый до и в первый год после трансплантации сердца, не имеет значимого прогностического значения в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца (относительный риск RR 2,4; 95% ДИ 0,8–6,5 и 2,6; 95% ДИ 0,6–8,8 соответственно).

4. Уровни PAPP-A у больных застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации достоверно не различаются. Отсутствие корреляционной взаимосвязи PAPP-A с уровнями С-реактивного белка, неоптерина, гомоцистеина, маркера дисфункции эндотелия sVCAM-1 и маркера апоптоза sFas, а также с полом, возрастом, наличием артериальной гипертензии, уровнями липидов

в плазме крови, а также достоверное увеличение ($p < 0,05$) концентрации PAPP-A у реципиентов с васкулопатией трансплантата указывает на независимое участие PAPP-A в развитии сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца.

5. Величина диагностического порогового уровня PAPP-A – 11 мМЕ/л является чувствительным (94%) и специфичным (89%) лабораторным маркером болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

6. Уровень PAPP-A более 11 мМЕ/л, определяемый до и в первый год после трансплантации сердца, имеет значимое прогностическое значение в отношении риска раннего развития васкулопатии трансплантата и сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации (относительный риск RR 3,5; 95% ДИ 1,5–4,5 и 3,2; 95% ДИ 1,55–4,5 соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе дооперационного обследования реципиентов сердца измерение уровня sCD30 позволяет выделить группу пациентов (sCD30 > 8 Ед/мл) с высоким риском развития острого клеточного отторжения трансплантата.

2. Определение в плазме крови больных застойной сердечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию сердца, высокого (более 11 мМЕ/л) уровня PAPP-A может использоваться при стратификации риска развития васкулопатии трансплантата и сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов после трансплантации сердца.

3. Выявление уровня PAPP-A более 11 мМЕ/л у реципиентов в течение первого года после трансплантации сердца позволяет выявить пациентов с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шевченко О.П., Бугров А.В., Орлова О.В., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В. Маркеры иммунной активации – sCD30 и неоптерин при трансплантации печени // Тезисы докладов IV Всероссийского съезда трансплантологов, Москва, 9–10 ноября, 2008. – С. 185.
2. Шевченко О.П., Орлова О.В., Бугров А.В., Долгов В.В. Уровень растворимого CD30 (sCD30) в плазме крови больных сердечной недостаточностью связан с отдаленным прогнозом после трансплантации сердца (ТС) // Тезисы докладов IV Всероссийского съезда трансплантологов, Москва, 9–10 ноября, 2008. – С. 34–35.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Бугров А.В. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A) у реципиентов сердца // Тезисы докладов IV Всероссийского съезда трансплантологов, Москва, 9–10 ноября, 2008. – С. 31–32.

4. *Шевченко О.П., Бугров А.В., Орлова О.В.* Ассоциированный с беременностью белок А (РАРР-А) у реципиентов трансплантированного сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 84–85
5. *Бугров А.В., Долгов В.В., Ракова Н.Г., Эль-Бустани С., Шевченко О.П.* Иммуноферментный анализ ассоциированного с беременностью белка плазмы крови А (РАРР-А) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 24–25.
6. *Бугров А.В.* Растворимая форма CD30 (sCD30) // Лаборатория. – 2008. – № 1. – С. 14–15.
7. *Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Бугров А.В., Шевченко А.О.* Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) при васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 5. – С. 23–28.
8. *Бугров А.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Орлова О.В., Долгов В.В., Шевченко О.П.* Роль растворимого CD30 (sCD30) при трансплантации сердца // III Конгресс московских хирургов 14–15 мая 2009 г. – С. 136–137.
9. *Шевченко О.П., Бугров А.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., Орлова О.В., Шевченко А.О.* Связь ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) с развитием осложнений у реципиентов сердца // III Конгресс московских хирургов 14–15 мая 2009 г. Москва. – С. 17–18.
10. *Бугров А.В., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Макарова Л.В., Шевченко О.П.* Прогностическое значение растворимой формы CD30 (sCD30) при отторжении трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Приложение. – С. 167.

Вицукаев Виталий Васильевич

МЕХАНИЧЕСКАЯ И МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ В ХИРУРГИИ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Научные руководители:

член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук

Шумаков Дмитрий Валерьевич
Попцов Виталий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на все успехи современной кардиохирургии, анестезиологии и интенсивной терапии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), проблема успешного хирургического лечения осложненных форм ИБС, к которым относятся и постинфарктные аневризмы ЛЖ (ПАЛЖ), остается достаточно острой и требующей по многим вопросам дальнейшего изучения и обсуждения [Бокерия Л.А., 2007; Аронов Д.М., 2008; Graham I., 2007]. Частота возникновения постинфарктных аневризм ЛЖ с выраженными симптомами сердечной недостаточности (СН) в последнее

десятилетие не имеет четкой тенденции к снижению [Агеев Ф.Т., 2006; Rosamond W., 2007; Metra M., 2008]. Несмотря на активную тактику ведения и лечения (раннее проведение системного тромболитика, баллонная ангиопластика пораженных коронарных артерий), летальность после перенесенного острого инфаркта миокарда с формированием аневризмы ЛЖ сохраняется высокой, превышая 20% в течение первого года и 50–70% в течение 5 лет [Hunt S.A., 2005; Malcolm J.O., 2007]. Основными причинами летальности среди неоперированных пациентов с аневризмами ЛЖ являются: развитие ишемической кардиомиопатии с тяжелой, рефрактерной к медикаментозной терапии сердечной недостаточностью (СН), повторные коронарные события, фатальные желудочковые аритмии [Белов Ю.В., 2002; Braunwald E., 2000; Athanasuleas C.L., 2004].

Хирургическое лечение пациентов с ПАЛЖ, осложненными выраженным снижением сократительной способности миокарда, часто связано с высоким риском развития в послеоперационном периоде рефрактерной к медикаментозной терапии посткардиотомной СН с высокой вероятностью неблагоприятного исхода [Filsoufi F., 2007]. Посткардиотомная СН после реконструктивных операций при аневризмах ЛЖ является наиболее частым послеоперационным осложнением, развивающимся у 21–67% больных [Белов Ю.В., 2000; Calafiore A.M., 2003; Antunes P.E., 2005; Vural K.M., 1998; Demaria R.G., 2005]. Необходимость использования в послеоперационном периоде внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) как метода временной поддержки кровообращения при посткардиотомной СН возникает в 2–18% случаев [Lange R., 2005; Tavakoli R., 2002]. Применение ВАБК в послеоперационном периоде не зависит от способа реконструкции ЛЖ, будь то линейная пластика или эндовентрикулопластика [Antunes P.E., 2005; Shapira O.M., 1997].

Серьезной проблемой хирургического лечения ПАЛЖ остается довольно высокая госпитальная летальность, которая, по данным различных авторов, варьирует от 2 до 19% [Алшибая М.М., 2007; Чернявский А.М., 2002; Antunes P.E., 2005; Bolooki H., 2003; Dor V., 1995; Klein P., 2008]. Основной причиной госпитальной летальности является острая сердечная недостаточность (ОСН) [Baufreton C., 2002; Mickleborough L.L., 2004; Vural K.M., 1998].

По мнению ряда авторов, наличие симптоматической СН, сниженных дооперационных показателей систолической функции и низких функциональных резервов миокарда ЛЖ являются независимыми факторами риска операционной летальности [Алшибая М.М., 2007; Hernandez A.F., 2006]. В связи с этим большое значение в последнее время придается совершенствованию методов дооперационного обследования больных с ПАЛЖ, направленных на определение жизнеспособности миокарда, его функциональных резервов – позитронно-эмиссионной томографии, перфузионной томосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии,

стресс-эхокардиографии [Шумаков В.И., 1999; Hoe L., 2004; Sawada S., 2003; Spencer F., 2002], а также определению степени выраженности сердечной недостаточности на основании определения биохимических маркеров – мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественников (nt-pro-BNP) [Feola M., 2008; Koenig W., 2005; Schenk S., 2004].

Перспективным направлением улучшения результативности хирургической коррекции хронических аневризм ЛЖ (ХАЛЖ) является целенаправленная предоперационная подготовка, включающая применение лекарственной терапии, направленной на улучшение сократительной способности миокарда, а также методов вспомогательного кровообращения, в частности ВАБК [Шумаков В.И., 2003]. Предоперационное (превентивное) применение несимпатомиметического кардиотонического препарата левосимендана оправдало себя при систолической дисфункции левого желудочка [Nieminen M., 2000; Slawsky M.T., 2000], после коронарной ангиопластики [Sonntag S., 2004] и операций прямой реваскуляризации миокарда [Lilleberg J., 1998; Harjola V., 2004; Lasonidou C., 2004]. Отдельными исследованиями продемонстрирована целесообразность превентивного применения ВАБК при прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с критическим стенозирующим поражением коронарных артерий, особенно при значимом стенозе ствола левой коронарной артерии [Christenson J.T., 1998].

Необходимость снижения частоты развития выраженной посткардиотомной СН и госпитальной летальности у пациентов высокого риска при реконструктивных операциях при аневризмах ЛЖ, а также отсутствие эффективных мер профилактики развития подобных осложнений явилось предпосылкой для выполнения данного научного исследования.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения хронических постинфарктных аневризм левого желудочка путем выбора оптимальной схемы предоперационной медикаментозной подготовки и превентивного применения вспомогательного кровообращения.

Для реализации поставленной цели решали следующие **задачи**.

1. Проанализировать результаты хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка у пациентов, у которых не применялись методы превентивной медикаментозной и/или механической поддержки кровообращения, и выявить факторы риска развития посткардиотомной сердечной недостаточности.
2. Определить эффективность применения внутриаортальной баллонной контрпульсации, обхода левого желудочка и бивентрикулярного обхода сердца при посткардиотомной сердечной недостаточности, развившейся после хирургической коррекции хронических аневризм левого желудочка у пациентов, у которых не применялись методы превентивной медикаментозной и/или механической поддержки кровообращения.

3. Исследовать влияние превентивного применения внутриаортальной контрпульсации на дооперационные показатели центральной гемодинамики, эхокардиографические параметры систолической и диастолической функции сердца, уровень мозговых натрийуретических пептидов, а также на течение раннего послеоперационного периода.
4. Исследовать влияние превентивного применения внутриаортальной контрпульсации и несимпатомиметического кардиотонического препарата левосимендана на дооперационные показатели центральной гемодинамики, эхокардиографические параметры систолической и диастолической функции сердца, уровень мозговых натрийуретических пептидов, а также на течение раннего послеоперационного периода.
5. Разработать алгоритм дифференцированной предоперационной подготовки больных с хроническими постинфарктными аневризмами левого желудочка, включающей превентивное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации без или в комбинации с левосименданом.

Научная новизна

- Определены предикторы развития тяжелой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде при операциях хирургической коррекции постинфарктных аневризм левого желудочка.
- Проведен сравнительный анализ эффективности превентивного и послеоперационного применения ВАБК у пациентов с аневризмами ЛЖ и выявленными факторами риска оперативного вмешательства.
- Проведен анализ влияния превентивной ВАБК на течение раннего послеоперационного периода в группе пациентов высокого риска.
- Выявлены дополнительные гемодинамические факторы риска развития тяжелой миокардиальной недостаточности у пациентов с превентивной ВАБК.
- Оценены результаты сочетанного превентивного применения ВАБК и левосимендана у пациентов с выявленными факторами риска реконструктивных операций при хронических аневризмах ЛЖ.

Практическая значимость результатов исследования

На основании проведенного исследования определены предикторы развития тяжелой сердечной недостаточности при хирургическом лечении пациентов с постинфарктными аневризмами левого желудочка. Исходя из этого, в протокол обследования пациентов с факторами риска, помимо общепринятых, предложено внести следующие дополнительные диагностические процедуры: определение биохимических маркеров сердечной недостаточности, перфузионную томосцинтиграфию с нагрузочными пробами, зондирование полостей сердца и определение параметров центральной гемодинамики с помощью катетера Свана–Ганса.

Определение основных факторов риска помогло в определении показаний к применению превентивной ВАБК у пациентов с аневризмами ЛЖ. Исходя из анализа влияния превентивной ВАБК на течение раннего послеоперационного периода у пациентов с основными факторами риска, были определены дополнительные предоперационные гемодинамические предикторы развития серьезной миокардиальной дисфункции. Исходя из этого, были предложены меры профилактики развития кардиальных осложнений в послеоперационном периоде у этих больных, включающие в себя сочетанное предоперационное применение ВАБК и кардиотонического препарата – левосимендана. Данные меры позволили уменьшить риск хирургического вмешательства и улучшить ближайшие результаты лечения пациентов с постинфарктными аневризмами ЛЖ, осложненных выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.

Апробация работы и публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертационной работы были доложены: на XIII, XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2007, 2008); научной конференции клинических и лабораторных подразделений ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ 29.12.2010 г. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 119 страницах машинописного текста и включает 13 рисунков и 25 таблиц. Указатель литературы содержит 216 источников, из них 64 отечественных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

В исследование было включено 175 пациентов (165 мужчин и 10 женщин, возраст $52 \pm 8,9$ года) с хроническими постинфарктными аневризмами ЛЖ, оперированных в отделении сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ за период с 1998-го по 2009 г. У всех пациентов аневризма ЛЖ развилась вследствие острого инфаркта миокарда на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Обследованные пациенты перенесли от 1 до 3 ($1,3 \pm 0,5$) острых инфарктов миокарда (ОИМ). У всех пациентов имелись клинико-инструментальные проявления хронической СН (ХСН). У 58 (33,2%)

больных диагностировали НК 1-й ст. по классификации Стражеско–Василенко, у 97 (55,4%) – НК 2А ст., у 20 (11,4%) – НК 2Б. Выраженность ХСН у 10 (5,7%) пациентов соответствовала II функциональному классу (ФК) по Нью-Йоркской классификации кардиологов (NYHA), у 126 (72%) – III ФК, у 39 (22,3%) – IV ФК. У 165 (94,3%) пациентов диагностировали стенокардию напряжения III–IV функционального класса по Канадской классификации, у 10 (5,7%) – нестабильную стенокардию. Основные дооперационные эхокардиографические показатели (ЭХО-КГ) представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Предоперационные показатели ЭХО-КГ обследованных пациентов
(n = 175)**

Показатель	Значение
ФВ ЛЖ, %	41,8 ± 8
КДО, мл	197,3 ± 46,5
КСО, мл	114,7 ± 39,2
УО, мл	82,9 ± 21,9
КДР ЛЖ, мм	61,3 ± 7
КСР ЛЖ, мм	46 ± 8

Конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ), измеряемое при зондировании полостей сердца, составило $18,4 \pm 1,1$ мм рт. ст. В 100% наблюдений при дооперационном обследовании выявили стенозирующее поражение коронарных артерий. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных артерий представлено в табл. 2. Стенотическое поражение ствола ЛКА выявили у 27 (15,4%) больных.

Таблица 2

**Характер стенотического поражения коронарных артерий
у пациентов с ХАЛЖ**

Количество пораженных коронарных артерий	Значение
1 артерия	17 (9,7%)
2 артерии	24 (13,7%)
3 артерии	65 (37,1%)
4 артерии и более	42 (24%)

По локализации аневризмы распределились следующим образом: передне-перегородочно-верхушечная аневризма диагностирована у 120 пациентов (68,6%), передне-верхушечная – у 27 (15,4%), верхушечная – у 15 (8,6%), передне-боковая – у 8 (4,6%) и задне-диафрагмальная – у 5 (2,8%). По данным радиоизотопной вентрикулографии и томосцинтиграфии миокарда у пациентов с хронической аневризмой, ФВЛЖ в среднем составила $36,4 \pm 11,4\%$, а ФВПЖ – $42,8 \pm 8,5\%$.

Таблица 3

**Виды реконструктивных операций при ХАЛЖ
у обследованных больных (n = 175)**

Способ пластики	Значение
Линейная пластика	66 (37,7%)
Эндовентрикулопластика по Дору	93 (53,2%)
Эндовентрикулопластика по Жатене	6 (3,4%)
Аневризмография, пликация аневризмы	10 (5,7%)

Выбор метода пластики ЛЖ зависел от нескольких причин: локализации аневризмы, ее распространенности, объемных характеристик и степени систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Выполнили несколько видов оперативных вмешательств по поводу ПАЛЖ (табл. 3).

В план обследования пациентов с хронической аневризмой ЛЖ входят следующие диагностические процедуры: электрокардиография, ЭХО-кардиография, в том числе и транспищеводная; радиоизотопные методы исследования (радиоизотопная вентрикулография, перфузионная томосцинтиграфия миокарда); коронарография и рентгеноконтрастная левая вентрикулография; магнитно-резонансная томография и рентгеновская компьютерная томография; определение биохимических маркеров сердечной недостаточности (BNP и nt-pro-BNP).

Статистический анализ провели методами параметрической статистики с помощью компьютерной программы Excel. Вычисляли средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m), среднее квадратичное отклонение ($\pm\sigma$). Проводился множественный регрессионный линейный анализ. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия значений и связи считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТИНФАРКТНЫХ АНЕВРИЗМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Результативность хирургической коррекции аневризм ЛЖ у пациентов без превентивной (дооперационной) механической и медикаментозной поддержки кровообращения

Для оценки влияния предоперационного состояния на эффективность хирургической коррекции ПАЛЖ было проанализировано течение до-, интра- и послеоперационного периода у 134 пациентов, у которых не применяли методы превентивной медикаментозной и механической под-

держки кровообращения (табл. 4). У 113 (84,3%) из 134 пациентов отметили неосложненное течение раннего послеоперационного (п/о) периода и отсутствие потребности в применении в до-, интра- или раннем п/о периодах методов вспомогательного кровообращения (ВК). У 21 (15,7%) из 134 течение раннего послеоперационного (п/о) периода характеризовалось развитием выраженной посткардиотомной ОСН, что потребовало применения систем ВК. Все больные с осложненным течением п/о периода имели дооперационную ФВЛЖ менее 40% ($37,4 \pm 1,5\%$).

Установили, что больные с тяжелой посткардиотомной СН ($n = 21$) отличались ($p < 0,05$) от пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода по возрасту (были старше 55 лет), более высоким ФК СН по NYHA, более низкой (менее 40%) предоперационной ФВ ЛЖ и ПЖ (по данным ЭХОКГ, перфузионной томосцинтиграфии и радиоизотопной вентрикулографии), более (>20 мм рт. ст.) высоким КДД ЛЖ. Для дополнительной оценки их прогностического влияния выполнили множественный регрессионный линейный анализ.

При этом результаты операций выражали в баллах: благоприятный исход – 0 баллов, потребность в ВАБК – 1 балл, смерть от сердечной недостаточности – 2 балла (табл. 5). Установили, что все перечисленные показатели подтвердили свое прогностическое значение при регрессионном анализе. Наибольшей достоверностью характеризовалась ФИЛЖ ($p < 0,0001$).

Таблица 4

Показатели предоперационного состояния и клинико-функционального обследования исследуемых групп ($n = 134$)

Показатели	Неосложненный п/о период ($n = 113$)	Осложненный п/о период ($n = 21$)	p
Пол			
мужчины	106	20	
женщины	7	1	
Возраст, лет	$50,5 \pm 0,8$	$56,3 \pm 1,4$	$p < 0,05$
ФК NYHA	$3,0 \pm 0,04$	$3,5 \pm 0,1$	$p < 0,05$
Количество ОИМ в анамнезе	$1,25 \pm 0,1$	$1,38 \pm 0,1$	$p = 0,3$
ФВЛЖ, %	$43,6 \pm 0,7$	$37,4 \pm 1,5$	$p < 0,05$
ФВЛЖ < 40%			
n	36	21	
%	31,9	100	
КДО, мл	$191 \pm 4,6$	$209 \pm 10,6$	$p = 0,13$
КСО, мл	$108 \pm 3,9$	$128 \pm 9,5$	$p = 0,06$
УО, мл	$82,4 \pm 1,9$	$80 \pm 3,6$	$p = 0,6$
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	$17 \pm 1,1$	$24,3 \pm 2,3$	$p < 0,05$
ФВЛЖ (сцинтиграфия), %	$39,3 \pm 1,3$	$27,9 \pm 1,8$	$p < 0,05$
ФВПЖ (сцинтиграфия), %	$44,3 \pm 1,6$	$32,2 \pm 3,6$	$p < 0,05$

Примечание. $p < 0,05$ – различие достоверно.

Таблица 5

**Значимость предикторов острой сердечной недостаточности
по данным многофакторной линейной регрессии**

Показатели	Значимость влияния (p)
ФИЛЖ	0,000016 (-)
ФК NYHA	0,0003 (+)
Возраст	0,044 (+)

Примечание. (+) – прямое влияние, (-) – обратное влияние.

Результативность хирургической коррекции аневризм ЛЖ у пациентов с ФВЛЖ > 40% без превентивной (дооперационной) механической и медикаментозной поддержки кровообращения

У всех пациентов с дооперационной ФИЛЖ > 40% (n = 77) отсутствовали значимые проявления посткардиотомной СН, потребность во ВК и летальные исходы. Наибольшие за время наблюдения дозировки кардиотонических препаратов составили: допамин $4,4 \pm 0,3$ мкг/кг/мин (n = 51), добутамин $4,9 \pm 0,4$ мкг/кг/мин (n = 38), при отсутствии потребности в адреналине. Продолжительность п/о лечения в условиях ОРИТ составила 23 ± 3 ч, длительность кардиотонической терапии – $2,3 \pm 0,2$ п/о суток.

Результативность хирургической коррекции аневризм ЛЖ у пациентов с ФВЛЖ < 40% без превентивной (дооперационной) механической и медикаментозной поддержки кровообращения

Ранний п/о период у пациентов с дооперационной ФИЛЖ < 40% (n = 57) характеризовался более выраженными проявлениями посткардиотомной ОСН. У 36 из 57 больных для ее коррекции было достаточно применения медикаментозной терапии. Исследование выявило, что кардиотоническая терапия в этих наблюдениях характеризовалась большей (p < 0,05) напряженностью и длительностью по сравнению с пациентами с дооперационной ФИЛЖ > 40%. Наибольшие за время наблюдения дозировки кардиотонических препаратов составили: допамин $7,1 \pm 0,5$ мкг/кг/мин (n = 26), добутамин $6,5 \pm 0,6$ мкг/кг/мин (n = 14), адреналин 38 ± 6 нг/кг/мин (n = 12). Продолжительность п/о лечения в условиях ОРИТ (41 ± 6 ч) и кардиотонической терапии ($4,1 \pm 0,6$ п/о суток) была более (p < 0,05) длительной, чем у пациентов с дооперационной ФИЛЖ > 40%. Летальных исходов не было.

У 21 (36,8%) из 57 больных с дооперационной ФИЛЖ < 40% п/о период осложнился развитием резистентной к медикаментозной терапии посткардиотомной ОСН и необходимостью применения **различных методов ВК в послеоперационном периоде**: только внутриаортальная бал-

лонная контрпульсация (ВАБК) ($n = 17, 29,8\%$), ВАБК с последующим обходом левого желудочка (ОЛЖ) ($n = 3, 5,3\%$), ВАБК с последующим бивентрикулярным обходом ($n = 1, 1,8\%$). Сочетанное применение медикаментозной и механической поддержки кровообращения ВАБК было эффективным у 11 (64,7%) из 17 пациентов. Наибольшие за время наблюдения дозировки кардиотонических препаратов в отсутствие летального исхода составили: допамин $8,4 \pm 0,7$ мкг/кг/мин ($n = 9$), добутамин $6,9 \pm 0,8$ мкг/кг/мин ($n = 6$), адреналин 73 ± 12 нг/кг/мин ($n = 11$) – при продолжительности п/о применения ВАБК – $3,1 \pm 0,8$ п/о суток, лечения в условиях ОРИТ – $4,9 \pm 1,1$ суток, кардиотонической терапии – $8,1 \pm 0,7$ суток. Все пациенты, которым потребовалась комбинированная механическая поддержка кровообращения ВАБК и ОЛЖ ($n = 3$), ВАБК и БВО ($n = 1$), погибли.

Таким образом, общая летальность у больных с дооперационной ФВЛЖ < 40% при отсутствии превентивной механической и медикаментозной поддержки кровообращения составила 19,3% (11 из 57), а у пациентов с послеоперационным началом применения ВК – 52,4% (11 из 21). Летальность при использовании только ВАБК составила 35,3%, при сочетанном применении ВАБК с обходом левого желудочка или обоих желудочков – 100%.

Для выявления дополнительных факторов риска хирургического лечения аневризм ЛЖ был проведен сравнительный анализ дооперационных показателей гемодинамики, клинико-функционального состояния больных с ФВЛЖ менее 40% ($n = 57$), у которых не применяли методы превентивной медикаментозной и механической поддержки кровообращения. При выполнении данного анализа все пациенты с ФВЛЖ менее 40% были разделены на пациентов с неосложненным послеоперационным периодом ($n = 36$) и больных с осложненным п/о периодом ($n = 21$), которым после операции потребовалось применение систем вспомогательного кровообращения и/или результатом лечения явился летальный исход (табл. 6).

По характеру выполненных операций, методам геометрической реконструкции ЛЖ, времени искусственного кровообращения, времени ишемии миокарда, количеству шунтированных артерий, пациенты не различались. При сравнительном анализе показателей предоперационного клинико-функционального состояния выявили, что пациенты с осложненным послеоперационным периодом были достоверно ($p < 0,05$) более возрастными, имели более высокий ($p < 0,05$) ФК СН по NYHA, имели более высокие ($p < 0,05$) значения КДД ЛЖ по данным зондирования полостей сердца, и более низкие ($p < 0,05$) значения ФВЛЖ по данным радиоизотопной вентрикулографии, что можно рассматривать в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного исхода (табл. 6). При этом значение ФВЛЖ, определенной с помощью эхокардиографии, прак-

тически теряло свое прогностическое значение по сравнению с величиной ФИЛЖ, полученной при сцинтиграфии миокарда.

Таблица 6

Показатели предоперационного клинико-функционального состояния больных с дооперационной ФВЛЖ < 40% (n = 57)

Показатели	Неосложненный послеоперационный период (n = 36)	Осложненный послеоперационный период (n = 21)	p
Пол:			
мужчины	35	20	
женщины	1	1	
Возраст, лет	49,8 ± 1,8	57,7 ± 1,3	p < 0,05*
ФК NYHA	3 ± 0,05	3,4 ± 0,1	p < 0,05*
Количество ОИМ в анамнезе	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	p > 0,05
ФВ ЛЖ, %	38,9 ± 0,3	35,5 ± 1,3	p > 0,05
КДО, мл	198 ± 9	209 ± 12	p > 0,05
КСО, мл	123 ± 6	131 ± 11	p > 0,05
УО, мл	75 ± 3	77 ± 3	p > 0,05
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	12,7 ± 0,7	25 ± 1,7	p < 0,05*
ФВ ЛЖ (сцинтиграфия), %	34,6 ± 2,7	28 ± 2	p < 0,05*

Примечание. * – достоверность различия (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕЗЕКЦИИ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СОПРЯЖЕННОЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОСТКАРДИОТОМНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация при операциях резекции аневризмы левого желудочка у пациентов с предоперационной ФИЛЖ < 40%

Учитывая неудовлетворительные результаты хирургического лечения аневризм ЛЖ у пациентов с выявленными факторами развития выраженной посткардиотомной СН (прежде всего ФИЛЖ < 40%), были начаты поиски способов улучшения этих результатов. В качестве метода предоперационной подготовки у пациентов с ПАЛЖ было предложено использовать превентивное использование внутриаортальной баллонной

контрпульсации (ВАБК). Данный способ предоперационной подготовки при хирургическом лечении ПАЛЖ был использован у 22 пациентов с выявленными факторами риска оперативного вмешательства, которым ВАБК была налажена накануне операции.

Таблица 7

Влияние превентивной ВАБК на параметры центральной гемодинамики у пациентов с аневризмой ЛЖ и предоперационной ФИ < 40% (n = 22)

Показатель	Этапы исследования		
	До ВАБК	Через 1 ч после начала ВАБК	За 1 ч до операции на фоне ВАБК
АД ср., мм рт. ст.	94 ± 5	85 ± 6*	83 ± 7*
ЧСС, уд./мин	74 ± 4	75 ± 5	73 ± 4
ДПП, мм рт. ст.	7,5 ± 0,8	7,2 ± 0,7	7,1 ± 0,8
ДЛА ср., мм рт. ст.	23,9 ± 0,8	21,5 ± 0,9*	21,3 ± 0,8*
ДЗЛА, мм рт. ст.	14,2 ± 0,7	12,3 ± 0,8*	12,2 ± 0,8*
СИ, л/мин/м ²	2,56 ± 0,05	2,73 ± 0,16*	2,77 ± 0,18*
ИУО, мл/м ²	34,6 ± 0,5	36,4 ± 0,5*	37,9 ± 0,7*
ИОЛСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ²	298 ± 18	269 ± 19	263 ± 21
ИОПСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ²	2841 ± 119	2330 ± 125*	2200 ± 127*
ИУРЛЖ, г-м/уд./м ²	37,6 ± 1,2	35,3 ± 1,3	33,1 ± 1,2
ИУРПЖ, г-м/уд./м ²	7,7 ± 0,6	7,4 ± 0,8	7,2 ± 0,7

Примечание. * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением до ВАБК.

Через 1 ч после начала превентивной ВАБК выявили улучшение ($p < 0,05$) показателей насосной функции сердца, что выражалось в увеличении СИ (на 6,6%) и ИУО (5,2%), при одновременном значимом ($p < 0,05$) уменьшении АД ср. (на 9,6%), среднего ДЛА, ДЗЛА, ИОПСС (на 18%) и тенденции ($p > 0,05$) к уменьшению ИОЛСС (табл. 7).

Позитивным изменениям показателей центральной гемодинамики сопутствовало улучшение ($p < 0,05$) показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, что выражалось в увеличении ФИЛЖ с $36,2 \pm 2,2\%$ до $46,5 \pm 2,7\%$ и УО (на 25,3%) на фоне достоверно значимого уменьшения ($p < 0,05$) КДО и КСО ЛЖ, что указывало на улучшение насосной функции ЛЖ (табл. 8). Увеличение ($p < 0,05$) Е/А, уменьшение ($p < 0,05$) IVRT и DT отражало улучшение диастолической функции ЛЖ.

Определение уровня nt-pro-BNP продемонстрировало его снижение ($p < 0,05$) с 2214 ± 284 до 1193 ± 205 пг/мл (на 46,1%), что указывало на уменьшение степени напряжения миокарда ЛЖ и снижение степени сердечной недостаточности.

Таблица 8

Влияние превентивной ВАБК на эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у пациентов с предоперационной ФИЛЖ < 40% (n = 22)

Показатель \ Этап	До ВАБК	Через 1 ч после начала ВАБК	За 1 ч до операции на фоне ВАБК
ЛП, см	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,4
КДР ЛЖ, см	6,2 ± 0,3	6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,4
КСР ЛЖ, см	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,4
КДО ЛЖ, мл	208 ± 0,5	202 ± 10*	195 ± 5*
КСО ЛЖ, мл	135 ± 7	108 ± 11*	102 ± 12*
УО, мл	73 ± 4	94 ± 4*	93 ± 5*
ФИ ЛЖ, %	35,1 ± 1,2	46,5 ± 2,7*	42,2 ± 1,8*
V max Peak E, см/сек	52,6 ± 4,3	68,5 ± 3,8*	73,4 ± 3,6*
V max Peak A, см/сек	83,6 ± 5,1	71,2 ± 4,9*	67,4 ± 4,7*
Е/А	0,71 ± 0,10	0,96 ± 0,11*	1,08 ± 0,14*
IVRT, м/сек	116 ± 13	82 ± 10*	80 ± 11*

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом до ВАБК.

Течение послеоперационного периода у 15 (68,2%) из 22 пациентов было удовлетворительным. Продолжительность послеоперационного применения ВАБК у этих пациентов составила 19 ± 2 ч, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – 21 ± 3 ч. Длительность послеоперационного применения кардиотонической терапии составила 87 ± 6 ч, наибольшая за время наблюдения дозировка допамина ($n = 11$) – $6,8 \pm 0,4$ мкг/кг/мин, добутамина ($n = 8$) – $5,6 \pm 0,7$ мкг/кг/мин, адреналина ($n = 9$) – 43 ± 9 нг/кг/мин.

У 7 (31,8%) из 22 пациентов имело место тяжелое течение раннего послеоперационного периода, что характеризовалось более выраженной послеоперационной миокардиальной недостаточностью, более длительным нахождением в отделении реанимации (более 2 суток), невозможностью прекратить ВАБК через сутки после операции, необходимостью в применении высоких доз кардиотонических и вазопрессорных препаратов. Продолжительность послеоперационного применения ВАБК у этой группы пациентов составила 68 ± 9 ч, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – 87 ± 11 ч. Продолжительность послеоперационной кардиотонической терапии составила $9,4 \pm 0,7$ суток, наибольшая за время наблюдения дозировка допамина ($n = 4$) – $7,8 \pm 0,8$ мкг/кг/мин, добутамина ($n = 4$) – $7,6 \pm 0,9$ мкг/кг/мин, адреналина ($n = 5$) – 125 ± 17 нг/кг/мин. 2 из 7 пациентов умерло на 3-и и 5-е сутки после операции в результате прогрессирования явлений сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 9

Предоперационные параметры ЦГД у пациентов с ФИЛЖ < 40%, превентивной ВАБК и различным течением раннего послеоперационного периода (n = 22)

Показатели	Неосложненный п/о период (n = 15)	Осложненный п/о период (n = 7)
АД ср., мм рт. ст.	92 ± 5	94 ± 8
ЧСС, уд./мин	72 ± 4	75 ± 7
ДПП, мм рт.ст.	7,3 ± 0,7	11,2 ± 1,1*
ДЛА ср., мм рт. ст.	21,5 ± 0,9	24,5 ± 1,4*
ДЗЛА, мм рт. ст.	12,2 ± 0,8	16,4 ± 1,2*
СИ, л/мин/м ²	2,62 ± 0,07	2,33 ± 0,05*
ИУО, мл/м ²	33,9 ± 0,9	30,4 ± 1,1*
ИОЛСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ²	291 ± 20	295 ± 23
ИОПСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ²	2821 ± 121	2910 ± 132
ИУРЛЖ, г-м/уд./м ²	35,3 ± 1,2	34,2 ± 1,5
ИУРПЖ, г-м/уд./м ²	7,4 ± 0,8	7,2 ± 0,9

Примечание. * – достоверность различия (p < 0,05).

При сравнительном анализе центральной гемодинамики было выявлено, что у пациентов с дооперационной ФИЛЖ < 40%, превентивной ВАБК и осложненным течением п/о периода дооперационные значения ДПП, ДЛА ср., ДЗЛА были больше (p < 0,05), а значения СИ, ИУО меньше, чем у пациентов с неосложненным п/о периодом (табл. 9).

Исходя из полученных данных, были выявлены дополнительные факторы риска реконструктивных операций при аневризмах ЛЖ, наличие которых, несмотря на превентивную ВАБК, может приводить к развитию тяжелой посткардиотомной ОСН: ДПП > 10 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м².

Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация в сочетании с левосименданом при операциях резекции аневризмы левого желудочка у пациентов с предоперационной ФИЛЖ < 40%

В связи с высоким риском развития выраженной посткардиотомной СН у 19 пациентов с выявленными дооперационными факторами риска (возраст старше 55 лет, ФВЛЖ < 40% (ЭХО-КГ), ФИЛЖ < 30% (изотопная сцинтиграфия), КДД ЛЖ > 20 мм рт. ст., уровень ВПР и/или nt-pro-BNP > 1000 пг/мл, ДПП > 10 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м²) применили комбинированную предоперационную поддержку кровообращения с использованием негликозидного («сенситайзер кальция»)

кардиотонического средства левосимендана и превентивной ВАБК. В качестве контрольной группы выступили 22 пациента с ФИЛЖ < 40%, у которых использовали в качестве метода предоперационной подготовки изолированную постановку ВАБК.

Пациенты перед началом сочетанной превентивной подготовки левосименданом и ВАБК ($n = 19$) имели более ($p < 0,05$) высокие значения ДПП, ЗДЛА и более ($p < 0,05$) низкие значения СИ ($2,13 \pm 0,08$ л/мин/м² против $2,56 \pm 0,05$ л/мин/м²), ИУО ($28,0 \pm 1,3$ против $34,6 \pm 0,9$ мл/м²), ИУРЛЖ и ИУРПЖ по сравнению с пациентами из контрольной группы (табл. 10). Эхокардиографическое исследование продемонстрировало, что пациенты основной группы (левосимендан + ВАБК) перед началом превентивной подготовки имели также более ($p < 0,05$) высокие значения КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и более низкие значения ФИЛЖ ($29,6 \pm 1,4\%$ против $35,1 \pm 1,2\%$) (табл. 11).

Превентивная подготовка у пациентов обеих групп сопровождалась позитивными изменениями параметров центральной гемодинамики, эхокардиографических показателей систолической и диастолической функции ЛЖ (табл. 10, 11). Несмотря на то что пациенты группы «левосимендан и ВАБК» первоначально имели более низкие значения СИ, ИУО, ФИЛЖ, сочетанная превентивная медикаментозная и механическая поддержка кровообращения привела к более значимому (в процентном отношении) улучшению показателей насосной функции сердца по сравнению с пациентами группы «ВАБК» (рис. 1). Кроме того, включение в превентивную подготовку левосимендана привело к существенному снижению ИОЛСС (на 49,1%) и более значимому уменьшению ИОПСС ($37,7$ против $22,8\%$).

ЭХОКГ-исследование подтвердило улучшение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ после начала превентивной подготовки по схеме «ВАБК + левосимендан», что отражалось в уменьшении объемных характеристик (КДР, КСР, КДО, КСО) и увеличении УО и ФВ ЛЖ, а также в увеличении V_{max} Peak E и соотношения E/A (табл. 11).

В группе больных «ВАБК + левосимендан» и контрольной группе с изолированным применением ВАБК более подробно было изучено течение постперфузионного и раннего послеоперационного периода для оценки влияния данных способов предоперационной подготовки на основные параметры ЦГД, после реконструктивных операций при аневризмах ЛЖ у пациентов с определенными факторами риска. В группе пациентов «ВАБК + левосимендан» имелось более значимое увеличение СИ по сравнению с группой изолированного ВАБК на всех этапах постперфузионного и раннего послеоперационного периода. При этом ИОПСС в группе «ВАБК + левосимендан» имел достоверно меньшие значения по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения. Остальные показатели центральной гемодинамики не имели достоверных различий при анализе влияния двух методов предоперационной подготовки на течение послеоперационного периода.

Таблица 10

**Параметры центральной гемодинамики у пациентов
с ФИЛЖ < 40% и различными вариантами предоперационной
подготовки**

Показатели	Этапы исследования	
	До начала предоперационной подготовки	За 1 ч до операции
АД ср., мм рт. ст. ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	91 ± 5 94 ± 5	73 ± 3* 83 ± 7
ЧСС, уд./мин ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	76 ± 3 74 ± 4	80 ± 5 72 ± 4
ДПП, мм рт. ст. ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	12,3 ± 1,2 [#] 7,5 ± 0,8	8,1 ± 0,9* 7,1 ± 0,8
ДЛА ср., мм рт. ст. ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	24,5 ± 1,9 23,9 ± 0,8	18,2 ± 1,5* 21,3 ± 0,8
ЗДЛА, мм рт. ст. ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	16,8 ± 0,8 [#] 14,2 ± 0,7	13,2 ± 1,2* 12,2 ± 0,8*
СИ, л/мин/м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	2,13 ± 0,08 [#] 2,56 ± 0,05	2,82 ± 0,11* 2,77 ± 0,08*
ИУО, мл/м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	28,0 ± 1,3 [#] 34,6 ± 0,9	35,3 ± 1,5* 38,4 ± 1,2*
ИОЛСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	289 ± 23 298 ± 18	147 ± 18* [#] 283 ± 21
ИОПСС, дин · сек · см ⁻⁵ · м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	2956 ± 149 2841 ± 119	1841 ± 123* [#] 2192 ± 117*
ИУРЛЖ, г-м/уд./м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	29,2 ± 2,3 [#] 37,6 ± 1,2	28,7 ± 1,5 [#] 36,9 ± 1,2
ИУРПЖ, г-м/уд./м ² ВАБК+ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	4,6 ± 0,2 [#] 7,7 ± 0,6	4,8 ± 0,4 [#] 7,4 ± 0,7

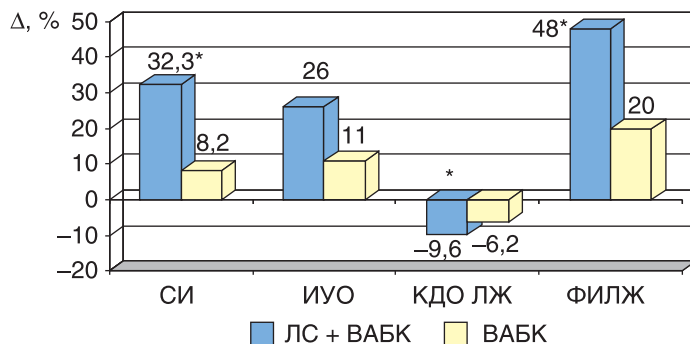
Примечание. * – достоверность различия (p < 0,05) в пределах одной группы; [#] – достоверность различия (p < 0,05) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

Таблица 11

**Эхокардиографические показатели у пациентов
с ФИЛЖ < 40% и различными вариантами
предоперационной подготовки**

Показатель \ Этап	До начала предоперационной подготовки	За 1 ч до операции
ЛП, см		
ВАБК+ЛС (n = 19)	5,3 ± 0,4	5,0 ± 0,5
только ВАБК (n = 22)	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,4
КДР ЛЖ, см		
ВАБК+ЛС (n = 19)	6,7 ± 0,4	5,9 ± 0,2
только ВАБК (n = 22)	6,2 ± 0,3	6,0 ± 0,4
КСР ЛЖ, см		
ВАБК+ЛС (n = 19)	5,4 ± 0,4	5,0 ± 0,3
только ВАБК (n = 22)	5,0 ± 0,3	4,7 ± 0,4
КДО ЛЖ, мл		
ВАБК+ЛС (n = 19)	230 ± 8 [≠]	208 ± 7*
только ВАБК (n = 22)	208 ± 5	195 ± 5*
КСО ЛЖ, мл		
ВАБК+ЛС (n = 19)	162 ± 10 [≠]	117 ± 14*
только ВАБК (n = 22)	135 ± 7	102 ± 12*
УО, мл		
ВАБК+ЛС (n = 19)	68 ± 7	91 ± 9*
только ВАБК (n = 22)	73 ± 4	93 ± 5*
ФИ ЛЖ, %		
ВАБК+ЛС (n = 19)	29,6 ± 1,4 [≠]	43,9 ± 2,5*
только ВАБК (n = 22)	35,1 ± 1,2	42,2 ± 1,8*
V max Peak E, см/сек		
ВАБК+ЛС (n = 19)	49,3 ± 4,5	62,4 ± 4,0*
только ВАБК (n = 22)	52,6 ± 4,3	73,4 ± 3,6*
V max Peak A, см/сек		
ВАБК+ЛС (n = 19)	78,6 ± 5,2	72,3 ± 4,8
только ВАБК (n = 22)	83,6 ± 5,1	67,4 ± 4,7*
Е/А		
ВАБК+ЛС (n = 19)	0,62 ± 0,15	0,86 ± 0,13*
только ВАБК (n = 22)	0,71 ± 0,10	1,08 ± 0,14*
IVRT, м/сек		
ВАБК+ЛС (n = 19)	110 ± 12	85 ± 15*
только ВАБК (n = 22)	116 ± 13	80 ± 11*

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) в пределах одной группы; [≠] – достоверность различия ($p < 0,05$) между группами в пределах одного этапа наблюдения.



Примечание. ЛС – левосимендан, * – достоверность отличия ($p < 0,05$)

Рис. 1. Влияние превентивной подготовки на показатели насосной функции сердца у пациентов с дооперационной ФИЛЖ < 40%

Таблица 12

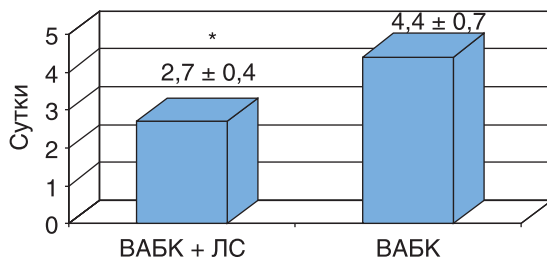
Кардиотоническая и вазопрессорная терапия в раннем постперфузионном и послеоперационном периодах при различных вариантах предоперационной подготовки

Препарат	Конец ИК	Конец операции	После операции			
			3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Допамин + добутамин ВАБК + ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	6,6 ± 0,5 8,9 ± 0,4	6,2 ± 0,4 8,5 ± 0,5	5,2 ± 0,5 8,3 ± 0,4	5,0 ± 0,3* 8,1 ± 0,5	4,9 ± 0,4*	4,1 ± 0,4*
					7,9 ± 0,4	6,4 ± 0,3
Адреналин ВАБК + ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	27 ± 9 42 ± 6	22 ± 5 38 ± 7	18 ± 9 32 ± 7	16 ± 6 29 ± 6	0	0
					27 ± 4	22 ± 6
Норадреналин ВАБК + ЛС (n = 19) только ВАБК (n = 22)	45 ± 7 31 ± 5	38 ± 8 22 ± 4	33 ± 6 18 ± 5	28 ± 10 10 ± 4	14 ± 5	0
					0	0

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

Длительность послеоперационного применения ВАБК составила 15 ± 2 ч, что было на 78% меньше, чем у пациентов из группы «только ВАБК» и дополнительными факторами риска развития посткардиотомной сердечной недостаточности (68 ± 9 , $n = 7$) (см. выше). При анализе продолжительности кардиотонической терапии в послеоперационном периоде получены данные, свидетельствующие о том, что в группе пациентов с сочетанным способом предоперационной подготовки это время было

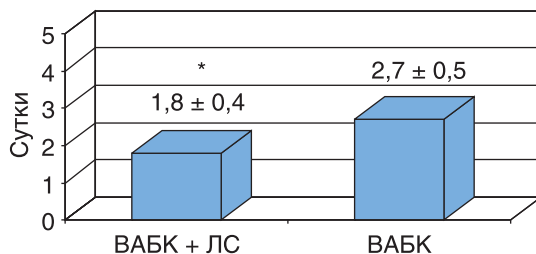
значительно ниже – на 38,6% ($2,7 \pm 0,4$ сут), чем у больных только с превентивной ВАБК ($4,4 \pm 0,7$ сут., $p < 0,05$) (рис. 2).



Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$).

Рис. 2. Продолжительность кардиотонической терапии в послеоперационном периоде

В исследуемых группах выявили значимое ($p < 0,05$) различие в сроках нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии после проведенной операции (рис. 3). Так, в случае использования метода «ВАБК + левосимендан» это время составило в среднем $1,8 \pm 0,4$ сут (на 33,4% меньше), а при изолированном способе предоперационной подготовки (только ВАБК) $2,7 \pm 0,5$ сут.



Примечание.* – достоверность различия ($p < 0,05$).

Рис. 3. Продолжительность послеоперационного лечения пациентов в отделении реанимации

При сравнении показателей летальности в двух исследуемых группах выявлено, что в группе пациентов с сочетанной предоперационной подготовкой, включавшей в себя превентивную ВАБК и инфузию левосимендана, летальных случаев не зафиксировано. В группе пациентов с превентивным использованием только ВАБК летальность составила 9,1% (2 пациента).

На основании проведенного исследования был разработан протокол дифференцированного подхода к предоперационной подготовке больных перед хирургической коррекцией аневризмы левого желудочка (рис. 4).

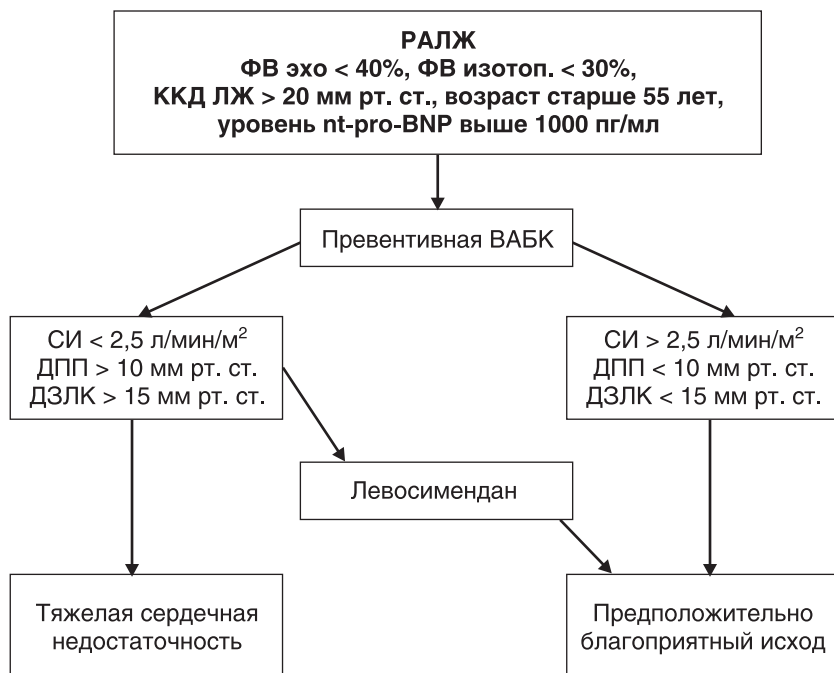


Рис. 4. Алгоритм дифференцированного подхода к предоперационной подготовке перед хирургической коррекцией аневризмы левого желудочка, направленной на уменьшение риска развития тяжелой посткардиотомной сердечной недостаточности

ВЫВОДЫ

1. У 15,7% пациентов течение раннего периода после хирургической коррекции постинфарктных аневризм левого желудочка характеризуется развитием выраженной острой посткардиотомной сердечной недостаточности. Дооперационными факторами риска развития выраженной посткардиотомной сердечной недостаточности при хирургической коррекции постинфарктных аневризм левого желудочка являются: фракция изгнания левого желудочка менее 40% (по данным эхокардиографического исследования), фракция изгнания левого желудочка менее 30% (по данным сцинтиграфии миокарда), конечно-диастолическое давление левого желудочка более 20 мм рт. ст., выраженность сердечной недостаточности, соответствующая 3–4-му ($3,5 \pm 0,1$) функциональному классу по классификации NYHA, возраст старше 55 лет, уровень натрийуретических пептидов выше 1000 пг/мл.

2. У 36,8% пациентов с дооперационной фракцией изгнания левого желудочка менее 40% без использования превентивной медикаментозной и механической поддержки кровообращения развивается выраженная

посткардиотомная сердечная недостаточность, которая требует применения внутриаортальной баллонной контрпульсации, обхода левого желудочка или бивентрикулярного обхода сердца и сопровождается высокой госпитальной летальностью (52,4%).

3. Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов с дооперационной фракцией изгнания левого желудочка менее 40% через 1 час после начала приводит к улучшению показателей центральной гемодинамики, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, которое сохраняется на протяжении всего предоперационного периода. Снижение уровня натрийуретических пептидов на фоне превентивной внутриаортальной контрпульсации в среднем в 2 раза является дополнительным фактором, доказывающим эффективность данного метода предоперационной подготовки.

4. Использование превентивной внутриаортальной баллонной контрпульсация в качестве метода предоперационной механической поддержки кровообращения позволило значительно снизить летальность (до 9%) у пациентов с дооперационной фракцией изгнания левого желудочка менее 40%. Предоперационными факторами, обуславливающими, несмотря на превентивное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, более напряженное течение раннего послеоперационного периода, выражавшееся в более длительных сроках механической поддержки кровообращения, в более напряженной и длительной кардиотонической терапии, являются: давление правого предсердия более 10 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии более 15 мм рт. ст., сердечный индекс менее 2,5 л/мин/м².

5. Сочетанный метод предоперационной подготовки, включающий превентивное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации и левосимендана, сопровождается более выраженным дооперационным улучшением насосной функции сердца (прирост сердечного индекса и индексированного ударного объема соответственно на 32 и 26%), уменьшением объемных характеристик левого желудочка (конечно-диастолического объема на 9,6%) и более значимым приростом фракции изгнания левого желудочка (на 48%).

6. Разработанный алгоритм дифференцированного применения превентивной медикаментозной и механической поддержки кровообращения позволил значительно улучшить результаты хирургической коррекции аневризм левого желудочка у пациентов с дооперационной фракцией изгнания левого желудочка ниже 40% и дополнительными факторами риска: уменьшить продолжительность послеоперационной кардиотонической терапии (на 38,6%), послеоперационного применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (на 78%), послеоперационного лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (на 33,4%) и снизить госпитальную летальность с 19,3 до 0%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с постинфарктными аневризмами ЛЖ должны подвергаться комплексному предоперационному обследованию, включающему в себя помимо общепринятых для ИБС методов диагностики, также радиоизотопное исследование сердца, магнитно-резонансную томографию, определение уровня мозговых натрийуретических пептидов (BNP, nt-pro-BNP).

2. При выявлении факторов риска развития выраженной посткардиотомной сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, таких как эхокардиограф. ФИЛЖ < 40%, возраст старше 55 лет, 3–4-й ФК СН по NYHA, КДД ЛЖ > 20 мм рт. ст., ФВ ЛЖ по данным сцинтиграфии ниже 30%, уровень nt-pro-BNP > 1000 пг/мл, пациентам необходимо проводить зондирование полостей сердца с помощью катетера Свана–Ганса для определения параметров центральной гемодинамики, с целью решения вопроса о выборе метода предоперационной подготовки.

3. Показанием к выбору в качестве метода предоперационной подготовки изолированной ВАБК является наличие у пациентов, помимо вышеуказанных предикторов тяжелого течения раннего послеоперационного периода, определенных с помощью зондирования, следующих показателей ЦГД: ДПП < 10 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., СИ > 2,5 л/мин/м².

4. Наличие у пациентов с теми же клинико-функциональными факторами риска, следующих показателей центральной гемодинамики: ДПП > 10 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м² является показанием к использованию сочетанного способа предоперационной подготовки, включающего в себя превентивную ВАБК и инфузию левосимендана.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Завгородний В.Н., Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Вицукаев В.В.* Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов высокого риска при операциях прямой реваскуляризации миокарда // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 5. – С. 45–51.
2. *Вицукаев В.В., Завгородний В.Н., Попцов В.Н., Шумаков Д.В.* Механическая и медикаментозная поддержка кровообращения в хирургическом лечении постинфарктных аневризм левого желудочка // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 4. – С. 44–52.
3. *Чернов В.А., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Вицукаев В.В., Королев С.В.* Одномоментное репротезирование аортального клапана в сочетании с резекцией аневризмы левого желудочка // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – № 2. – С. 61–64.
4. *Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Попцова О.Н.* Гемодинамические и эхокардиографические эффекты превентивной внутриаортальной баллонной контр-

- пульсации при прямой реваскуляризации миокарда у больных со стенозом ствола левой коронарной артерии // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 1. – С. 24–28.
5. *Завгородний В.Н., Вицукаев В.В.* Превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация у пациентов с нестабильной стенокардией перед операцией прямой реваскуляризации миокарда // Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 10–13 ноября, 2004. – С. 76.
 6. *Вицукаев В.В., Завгородний В.Н.* Течение раннего послеоперационного периода у больных, перенесших операцию резекции аневризмы левого желудочка // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях». Москва, 1–2 июня 2006 г. – С. 98.
 7. *Шумаков Д.В., Завгородний В.Н., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Вицукаев В.В., Слободяник В.В.* Опыт применения внутриаортальной баллонной контрпульсации перед операцией прямой реваскуляризации миокарда // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006 г. – Т. 7, № 5. – С. 67.
 8. *Шумаков Д.В., Вицукаев В.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н.* Результаты хирургического лечения хронических аневризм левого желудочка // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006 г. – Т. 7, № 5. – С. 72.
 9. *Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В.* Гемодинамические и эхокардиографические эффекты превентивной внутриаортальной баллонной контрпульсации при прямой реваскуляризации миокарда у больных со стенозом ствола левой коронарной артерии // Материалы XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 25–28 ноября 2007 года. – Т. 8, № 6. – С. 157.
 10. *Шумаков Д.В., Толтекин В.И., Гасанов Э.К., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Кувырдин Д.А., Вицукаев В.В.* Внутриаортальная баллонная контрпульсация у больных с острой сердечной недостаточностью после операции на открытом сердце // Материалы XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 25–28 ноября 2007 года. – Т. 8, № 6. – С. 157.
 11. *Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Вицукаев В.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н.* Течение раннего послеоперационного периода у больных перенесших операцию резекции аневризмы левого желудочка // Материалы XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 25–28 ноября 2007 года. – Т. 8, № 6. – С. 207.
 12. *Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Бобков В.В.* Прямая реваскуляризация миокарда у пациентов высокого риска // Материалы XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 9–12 ноября, 2008 г. – С. 164.
 13. *Вицукаев В.В., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Слободяник В.В., Бобков В.В.* Использование систем вспомогательного кровообращения при операциях резекции аневризмы левого желудочка // Материалы XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 9–12 ноября, 2008 г. – Т. 9. – С. 164.

14. *Завгородний В.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Бобков В.В.* Опыт применения внутриаортальной баллонной контрпульсации перед операцией прямой реваскуляризации миокарда // Материалы XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 9–12 ноября, 2008 г. Т. 9. – С. 165.
15. **Вицукаев В.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Слободяник В.В., Бобков В.В., Шумаков Д.В.** Внутриаортальная баллонная контрпульсация при операциях резекции аневризмы левого желудочка // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова, Москва, 9–10 ноября 2008 г. – С. 40.
16. *Завгородний В.Н., Саитгареев Р.Ш., Слободяник В.В., Вицукаев В.В., Бобков В.В., Шумаков Д.В.* Внутриаортальная баллонная контрпульсация у больных с нестабильной стенокардией перед операцией прямой реваскуляризации миокарда // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова, Москва, 9–10 ноября 2008 г. – С. 54.
17. *Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Попцова О.Н.* Гемодинамические и эхокардиографические эффекты превентивной внутриаортальной баллонной контрпульсации при прямой реваскуляризации миокарда у больных со стенозом ствола левой коронарной артерии // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова, Москва, 9–10 ноября 2008 г. – С. 69–70.
18. *Шумаков Д.В., Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Попцова О.Н.* Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации у больных с нестабильной стенокардией перед коронарным шунтированием // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова, Москва, 9–10 ноября 2008 г. – С. 71.
19. *Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Бобков В.В.* Прямая реваскуляризация миокарда у пациентов высокого риска // Тезисы докладов III Конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». Москва, 14–15 мая 2009 г. – С. 87.
20. **Вицукаев В.В., Саитгареев Р.Ш., Завгородний В.Н., Слободяник В.В., Бобков В.В., Шумаков Д.В.** Внутриаортальная баллонная контрпульсация при операциях резекции аневризмы левого желудочка // Тезисы I Международного конгресса «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» Россия. Санкт-Петербург, 18–20 июня 2009 г. – С. 167.
21. *Завгородний В.Н., Попцов В.Н., Вицукаев В.В., Шумаков Д.В.* Обоснование к применению превентивной внутриаортальной баллонной контрпульсации у больных высокого риска коронарного шунтирования // Тезисы V Всероссийского съезда трансплантологов. 8–10 октября 2010 г. – С. 192.
22. **Вицукаев В.В., Попцов В.Н., Завгородний В.Н., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В.** Использование механических и медикаментозных методов поддержки кровообращения в хирургии аневризм левого желудочка // Тезисы V Всероссийского съезда трансплантологов. 8–10 октября 2010 г. – С. 194.

Воронина Ольга Васильевна

КАРДИОТОНИЧЕСКАЯ И ВАЗОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

14.01.24. – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Попцов Виталий Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Успешное лечение больных с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) остается одной из наиболее сложных клинических, социальных и экономических проблем современной медицины [Quantz M.A. et al., 2000]. Трансплантация сердца (ТС) в настоящее время является единственным радикальным методом лечения больных с необратимой ЗСН, вызванной ишемической болезнью сердца (ИБС), различными видами кардиомиопатий и другими врожденными или приобретенными заболеваниями сердца [Шумаков В.И., 2006]. Клинический опыт выполнения трансплантации сердца в России и других странах показывает, что ведение реципиентов в раннем и отдаленном посттрансплантационных периодах представляет сложную клиническую задачу, что связано с влиянием многих факторов на результативность ТС [Arribas J.M. et al.,

2004; Bourge R.C. et al., 1993; Smith J.A. et al., 1994]. Если особенности проведения анестезиологического пособия при ТС и у реципиентов в отдаленном периоде после операции достаточно подробно освещены в работах отечественных авторов [Козлов И.А. и др., 1992; Козлов И.А. и др., 1995; Козлов И.А. и др., 1998; Козлов И.А. и др., 1999; Козлов И.А. и др., 2001; Козлов И.А. и др., 2004], то исследования, раскрывающие закономерности течения раннего посттрансплантационного периода, немногочисленны и основаны на результатах, полученных до внедрения методики дистанционного забора сердечного трансплантата [Жигарева Е.Ю., 1995]. Многие аспекты ведения реципиентов сердца в раннем посттрансплантационном периоде требуют дальнейшего исследования. Представляется актуальным изучение влияния характера основного заболевания, приведшего к развитию застойной СН, методики выполнения ТС, варианта дисфункции сердечного трансплантата на выбор оптимальной схемы кардиотонической и вазоактивной терапии, методов вспомогательного кровообращения и интенсивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде. В тщательном подборе кардиотропной и вазоактивной терапии нуждаются те пациенты, которые имеют исходно повышенный уровень легочного сосудистого сопротивления, что традиционно считается фактором риска, отягощающим течение раннего периода после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) [Bourge R.C. et al., 1993; Muralis S. et al., 1993]. Внедрение в клиническую практику новой группы кардиотонических препаратов (сенситайзеров кальция) создает предпосылки для результативного лечения выраженной дисфункции сердечного трансплантата [Petaja L.M. et al., 2006]. Разработка оптимальных, патогенетически обоснованных схем кардиотонической и вазоактивной терапии у реципиентов сердца в раннем посттрансплантационном периоде представляется актуальным научным исследованием.

Цель и задачи исследования

Целью исследования явилось повышение эффективности интенсивной терапии у реципиентов в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца, выполненной по методике дистанционного забора, путем выбора оптимальной схемы кардиотонической и вазоактивной терапии.

Для реализации цели исследования решали следующие **задачи**.

1. Изучить структуру (выбор препаратов, их комбинации и дозировки) кардиотонической терапии в зависимости от характера восстановления насосной функции сердечного трансплантата, выраженности и варианта дисфункции сердечного трансплантата, а также основного заболевания, предшествовавшего трансплантации сердца.
2. Изучить структуру (выбор препаратов, их комбинации и дозировки) вазоактивной терапии в зависимости от характера восстановления на-

сосной функции сердечного трансплантата, выраженности и варианта дисфункции сердечного трансплантата, сопутствующих расстройств системной и легочной гемодинамики, а также основного заболевания, приведшего к трансплантации сердца.

3. Оценить эффективность и изучить особенности действия несимпатомиметического кардиотоника левосимендана (сензитайзер внутриклеточного кальция) в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца у пациентов с выраженной дисфункцией сердечного трансплантата.
4. Разработать практические рекомендации по применению кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца, выполненной по методике дистанционного забора.

Научная новизна работы

Представленная работа является первым отечественным научным исследованием, посвященным различным аспектам применения кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем периоде после ОТС, выполненной путем дистанционного забора донорского органа.

Впервые в отечественной практике на достаточно большом количестве наблюдений изучены гемодинамические, метаболические и другие эффекты нового кардиотонического препарата левосимендана у реципиентов с выраженным нарушением насосной функции сердечного трансплантата. Продемонстрирована эффективность применения левосимендана как средства коррекции выраженной дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей использования ВК в раннем посттрансплантационном периоде, и создания гемодинамических условий для ее прекращения.

Впервые изучены особенности применения кардиотонических и вазоактивных препаратов в зависимости от исходной патологии, послужившей причиной для выполнения ТС.

Практическая ценность работы

Определены оптимальные схемы кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде в зависимости от варианта дисфункции сердечного трансплантата, выраженности ЛГ, нарушений легочного и периферического сосудистого тонуса, а также характера основного заболевания, послужившего причиной для ОТС.

Установлена эффективность применения левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов с выраженным нарушением насосной функции сердечного трансплантата. Определены временные интервалы начала проявления кардиотонического действия левосимендана у реципиентов сердца. Показано, что применение левосимендана приводит к клинически значимому уменьшению дозировок

других кардиотонических препаратов. Установлено, что применение левосимендана сопровождается вазодилатацией как большого, так и малого кругов кровообращения. Уменьшение легочного сосудистого сопротивления на фоне введения левосимендана может быть гемодинамически выгодным у реципиентов с преимущественным нарушением насосной функции правого желудочка сердечного трансплантата.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы, научные выводы и практические рекомендации используются в практической деятельности отдела анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легкого ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, а также могут быть рекомендованы для использования в практической работе других кардиохирургических и трансплантологических центров.

Апробация работы

Апробация работы состоялась 22.11.2010 г. в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на конференции «Клиническая трансплантация органов» (актуальные вопросы), Москва, 26–27 сентября 2007;
- IV Всероссийском съезде трансплантологов, Москва, 2007;
- XIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2007;
- XIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2008;
- XV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2009;
- XI сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, Голицыно, 2010;
- V Всероссийском съезде трансплантологов, Москва, 2010.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 в центральных рецензируемых журналах.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 237 источников, включая

работы отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 37 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включили 97 больных – 85 (87,6%) мужчин и 12 (12,4%) женщин в возрасте от 16 лет до 61 года (средний возраст $35,4 \pm 1,4$ года). Средняя масса тела составила $74,8 \pm 1,5$ кг, поверхность тела $1,89 \pm 0,02$ м². Показаниями к трансплантации сердца в 59 (60,8%) наблюдениях явилась ДКМП, в 36 (37,1%) – ИБС и в 2 (2,1%) – рестриктивная кардиомиопатия (РКМП). Хроническая недостаточность кровообращения (НК) по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко перед ТС у 16 (16,5%) пациентов соответствовала 2А стадии, у 59 (60,8%) – 2В стадии и у 22 (22,7%) – 3-й стадии. Выраженность НК у 65 (67,0%) соответствовала III функциональному классу по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, у 32 (33,0%) – IV функциональному классу. В соответствии с алгоритмом первоочередности распределения донорских органов по UNOS (табл. 2) неотложность выполнения ТС у 15 (15,5%) обследованных больных соответствовала 1А статусу, у 23 (23,7%) – 1В статусу, у 59 (60,8%) – 2-му статусу.

У всех реципиентов в дотрансплантационном периоде имелась различной степени выраженности **предтрансплантационная легочная гипертензия** – повышение систолического давления легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт. ст. ТС были выполнены больным с предтрансплантационной ЛГ, соответствующей 1А или 1Б степени по классификации НИИТиЮ (табл. 4) [26]. По данным дооперационного инвазивного обследования центральной гемодинамики, включая функциональные пробы с ингаляционным оксидом азота (иNO), ЛГ 1А степени диагностировали у 62 (63,9%) реципиентов, 1Б – у 35 (36,1 %) реципиентов.

Крайняя степень выраженности ЗСН, резистентной к медикаментозной терапии, у 12 реципиентов (12,5%) потребовала использования в предтрансплантационном периоде различных методов ВК. У 2 (2,1%) пациентов применили ВАБК, у 5 (5,2%) – ОЛЖ сердца центрифужным насосом Biopump (Medtronic, США), у 3 (3,1%) – БВО центрифужными насосами Biopump (Medtronic, США). Общая продолжительность применения методов ВК до ТС составила от 5 до 55 суток ($22,3 \pm 7,7$ сут). В качестве «моста к трансплантации» двум пациентам с ДКМП (2,1%) имплантировали систему поддержки левого желудочка «Incor» (BerlinHeart, Германия). Длительность работы имплантированной системы до момента трансплантации сердца составила 265 и 398 суток.

Характеристика мультиорганного донора

Во всех наблюдениях выполняли дистанционный забор сердечного трансплантата от мультиорганного донора. Возраст доноров (91 мужчина и 6 женщин) колебался от 20 до 48 (36 ± 4) лет, соотношение «вес донора/вес реципиента» составило в среднем $0,85 \pm 0,13$. Причиной смерти головного мозга явились: черепно-мозговая травма ($n = 72$, или 74,2%), острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу ($n = 10$; 10,3%), разрыв аневризмы сосуда головного мозга ($n = 13$; 13,4%), опухоль головного мозга ($n = 2$; 2,1%). Решение об использовании донорского сердца для последующей трансплантации принимали на основании данных клинического обследования, ЭКГ, трансторакального и/или транспищеводного ЭХОКГ-исследования, отношения «вес донора/вес реципиента» и статуса неотложности выполнения ТС у реципиента сердца по UNOS. Усредненные данные ЭХОКГ доноров: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) $4,8 \pm 0,2$ см, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) 115 ± 4 мл, фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) $64 \pm 2\%$, размер правого желудочка (ПЖ) $2,7 \pm 0,1$ см, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – от 0,8 до 2,0 ($1,2 \pm 0,1$) см, при этом у четырех доноров толщина МЖП была более 1,5 см; толщина задней стенки ЛЖ от 0,9 до 1,9 ($1,2 \pm 0,1$) см; у одного донора отмечалось атеросклеротическое уплотнение створок аортального клапана (АК) и митрального клапана (МК), у двух – пролабирование передней створки МК. Данные анализа крови: Hb $6,0-15,7$ ($11,2 \pm 0,9$) г/л, K^+ $2,8-5,6$ ($3,8 \pm 0,2$) ммоль/л, Na^+ $140-172$ (152 ± 2) ммоль/л. Темп диуреза составлял $100-800$ (252 ± 28) мл/ч. Минимальная кардиотоническая поддержка допамином у мультиорганного донора составила $4,7 \pm 0,4$ мкг/кг/мин. Фармакохолодовую консервацию сердечного трансплантата выполняли раствором «Кустодиол» (3000 мл). Длительность ишемии трансплантата составила от 107 до 372 (181 ± 7) мин от момента наложения зажима на аорту донора до снятия зажима с аорты реципиента.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хирургическая методика выполнения ОТС

Одноэтапные ОТС выполнили у 85 (87,6%) больных, двухэтапные – у 12 (12,4%). При этом у 68 (70,1%) реципиентов ОТС выполнили по предсердной методике [Lower R.R. et al., 1961], у 7 (7,2%) – по бикавальной методике [Yacoub M. et al., 1990], у 22 (22,7%) – по комбинированной методике [Шумаков В.И., 2000].

Методика анестезиологического пособия и искусственного кровообращения

Все пациенты были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии. Для индукции использовали одну из схем общей анесте-

зии: дробное введение фентанила ($5,2 \pm 1,6$ мкг/кг); мидазолам ($0,11 \pm 0,2$ мг/кг) без или в комбинации с пропофолом ($1,11 \pm 0,12$ мг/кг). Миорелаксацию обеспечивали одним из трех препаратов: панкурония бромидом ($0,14 \pm 0,01$ мг/кг), векурония бромидом ($0,12 \pm 0,02$), рокурония бромидом ($0,83 \pm 0,03$ мг/кг). Последующую анестезию поддерживали фентанилом ($2,6 \pm 0,3$ мкг/кг/ч); кетаминном ($0,5 \pm 0,04$ мг/кг/ч) или пропофолом ($2,52 \pm 0,02$ мг/кг/ч) без или в комбинации с изофлюраном ($0,65 \pm 0,13$ об.%), миорелаксацию – дробным введением панкурония бромида ($0,018 \pm 0,001$ мг/кг/ч), или инфузией векурония бромида ($0,83 \pm 0,03$ мкг/кг/мин), или инфузией рокурония бромида ($2,5 \pm 0,3$ мкг/кг/мин). Общая доза фентанила за всю операцию составила $14,3 \pm 1,6$ мкг/кг.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппаратами ServoVentilator 900С (Швеция), Kion (Siemens-Elima AB, Швеция) в режиме умеренной гипервентиляции с FiO_2 $0,5-1,0$, DO_2 $9,2 \pm 0,3$ мл/кг и уровнем ПДКВ 3–5 см вод. ст. Введение анестезиологических и кардиотонических препаратов проводили автоматическими дозаторами Perfusor-Secura (фирма Braun, Германия), Greseby 3100 и 3500 (фирма OMC, Великобритания), Pilot Delta (Fresenius Vial, Франция). Искусственное кровообращение (ИК) осуществляли по общепринятым методикам. Использовали аппараты ИК Stockert (фирма Stockert Ins., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами. ИК проводили, придерживаясь стратегии « α -stat», в непульсирующем режиме с перфузионным индексом $2,4-2,5$ л/мин/м², средним артериальным давлением 60–80 мм рт. ст. и содержанием гемоглобина в крови не менее 75 г/л. Глубина гипотермии составляла 28–30 °С.

Интра- и послеоперационный мониторинг центральной гемодинамики, проведение ингаляционной NO-терапии и электрокардиостимуляции

Помимо традиционного инвазивного интра- и послеоперационного мониторинга (модульные мониторные системы UCW (SpaceLabs Medical, США) и Agilent M1167A (Phillips, США) состояния кардиохирургических больных, принятого в отделении анестезиологии и реанимации, использовали непрерывную тепловую термодилуционную волюметрию правого желудочка, а также транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование. Регистрацию объемных параметров ПЖ и расчет ФИПЖ производили с помощью мониторов гемодинамического контроля Explorer (Baxter Healthcare Corporation, США), Vigilance CEDV, Vigilance II (Edwards Lifesciences LLC, США) и волюметрических катетеров Swan-Ganz EJECTION FRACTION Cath (93A-435H-7.5 F) (Edward Swan-Ganz REF Volumetric TD Catheter, Baxter Healthcare Corporation, США).

При нарушении АВ-проводимости и различных видах брадиаритмий применяли временные наружные электрокардиостимуляторы Biotronik

EDF 20/B (Biotronik Inc., США) и Osypka Pace 202H (Osypka Medical GMBH, Германия). Мониторинг газового состава дыхательной смеси при проведении иNO-терапии осуществляли NOxBOX (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). Для проведения ЭХОКГ-исследования использовали аппарат Sonos 7500 (Phillips, США).

Определение гемодинамического варианта и выраженности нарушения насосной функции сердечного трансплантата производили по результатам инвазивного исследования центральной гемодинамики, транспищеводного (преимущественно интраоперационно) или трансторакального ЭХОКГ-исследования [Haddad F. et al., 2009; Thomas Z. et al., 2008].

Критериями **отсутствия нарушения насосной функции (дисфункции) сердечного трансплантата** считали: давление в правом предсердии (ДПП) 8–12 мм рт. ст., заклинивающее давление в легочной артерии (ЗДЛА) 12–15 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) $\geq 2,5$ л/мин/м² на фоне применения допамина и/или добутамина в дозировке ≤ 5 мкг/кг/мин; фракцию изгнания правого желудочка (ФИПЖ) $\geq 30\%$, индексированный конечно-диастолический объем (ИКДОПЖ) ≤ 130 мл/м² (термодилуционная воллюметрия); ФИЛЖ $\geq 55\%$; отсутствие гипокинезии свободной стенки ПЖ, амплитуду движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки ПЖ $\geq 2,0$ см (по данным транспищеводного или трансторакального ЭХОКГ-исследования).

Критерии **нарушения насосной функции (дисфункции) сердечного трансплантата**: ДПП > 12 мм рт. ст. и/или ЗДЛА > 15 мм рт. ст., необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м².

Показателями **умеренно выраженного нарушения насосной функции (дисфункции) сердечного трансплантата** считали потребность в допамине и/или добутамине в дозировках от 5 до 10 мкг/кг/мин без или в комбинации с адреналином (< 75 нг/кг/мин); **значимого нарушения** – необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировках 10–20 мкг/кг/мин и адреналина в дозировках 75–200 нг/кг/мин; **выраженного нарушения** – дозировку вводимого допамина и/или добутамина > 20 мкг/кг/мин и адреналина > 200 нг/кг/мин и необходимость применения различных методов вспомогательного кровообращения.

Критерии **бивентрикулярного варианта дисфункции (БВВД) сердечного трансплантата**: ДПП > 12 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ $> 2,5$ л/мин/м², ДПП/ДЗЛА 0,8–1,0; ФИЛЖ $< 55\%$ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование); ФИПЖ $< 30\%$, ИКДОПЖ > 130 мл/м² (термодилуционная воллюметрия); гипокине-

зия свободной стенки ПЖ, уменьшение амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (менее 2,0 см) в направлении верхушки ПЖ (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование).

Критерии преимущественно правожелудочкового варианта дисфункции (ПЖВД) сердечного трансплантата: ДПП > 12 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст., ДПП/ДЗЛА > 1,0, необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ > 2,5 л/мин/м²; ФИЛЖ ≥ 55% (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование); ФИПЖ < 30%, ИКДОПЖ > 130 мл/м²; гипокинезия свободной стенки ПЖ, уменьшение амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (менее 2,0 см) в направлении верхушки ПЖ.

Критерии преимущественно левожелудочкового варианта дисфункции (ЛЖВД) сердечного трансплантата: ДПП < 12 мм рт. ст., ДЗЛА > 15 мм рт. ст., ДПП/ДЗЛА < 0,8, необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ > 2,5 л/мин/м²; ФИЛЖ < 55% (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование); ФИПЖ > 30%, ИКДОПЖ < 130 мл/м²; отсутствие гипокинезии свободной стенки ПЖ, амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки ПЖ ≥ 2,0 см.

Методика исследования параметров газового состава крови и кислотно-основного состояния

Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния (КОС) определяли с помощью автоматических газоанализаторов ABL 705, ABL 725 или ABL 800 Flex (Radiometer Copenhagen, Дания).

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных исследования выполнили с помощью коммерческих компьютерных программ (Биостатистика, Statistica). Рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m). При нормальном распределении для оценки достоверности использовали t-критерий Стьюдента. Для проверки гипотезы о независимости переменной строки и переменной столбца в таблицах сопряженности (2 × 2) использовали точный критерий Фишера. Достоверными считали различия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные временные показатели выполненных трансплантаций сердца

Длительность ишемии сердечного трансплантата у исследованных реципиентов составила от 107 до 372 (181 ± 7) мин. В большинстве

случаев (40,3%) ишемия сердечного трансплантата составила 2,5–3 ч, в 30,9% – менее 2,5 ч, в 16,5% – от 3 до 4 ч, а в 12,3% – более 4 часов. Продолжительность оперативного вмешательства находилась в пределах от 243 до 1260 (410 ± 22) мин, а длительность ИК – от 104 до 366 (175 ± 7) мин.

Коррекция нарушения насосной функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде

Для стойкой коррекции нарушения насосной функции сердечного трансплантата у 74 (76%) из 97 обследованных реципиентов сердца в раннем посттрансплантационном периоде было достаточным использование различных схем медикаментозной терапии, включавших применение симпатомиметических и несимпатомиметических кардиотоников, ингаляционных (иNO) и/или внутривенных вазодилататоров, вазоконстрикторных препаратов (мезатон, норадrenalин) и других видов лекарственной терапии (рис. 1).

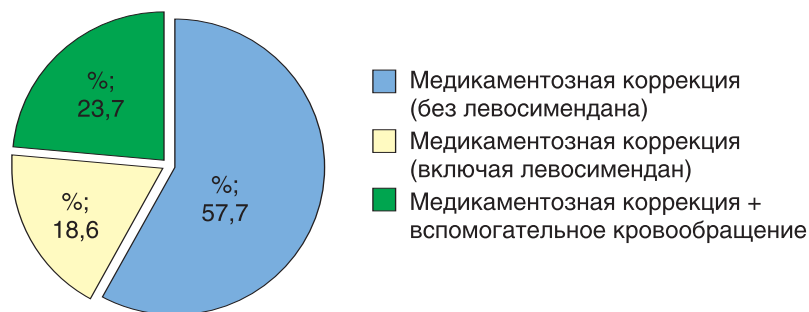


Рис. 1. Варианты коррекции нарушений насосной функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде (n = 97)

У 23 (23,7%) реципиентов в связи с неэффективностью медикаментозной терапии потребовалось применение различных методов ВК. Пациентов с механической поддержкой кровообращения в дальнейшем исследование не включали. Основными симпатомиметическими препаратами, назначаемыми для стабилизации насосной функции сердечного трансплантата и системной гемодинамики на момент поступления в ОРИТ, являлись: допамин (n = 69; 93,2%), адреналин (n = 51; 68,9%), добутамин (n = 43; 58,1%), норадrenalин (n = 6; 8,1%).

В большинстве (n = 69; 93,2%) наблюдений использована комбинация из двух (n = 43; 58,1%) и более (n = 26; 35,1%) симпатомиметических препаратов. Для более детального рассмотрения закономерностей течения раннего периода после ОТС реципиентов без ВК разделили на две катего-

рии: тех, у которых не использовали ($n = 56$), и тех, кому применяли ($n = 18$) терапию левосименданом.

Из 56 реципиентов сердца, которым не потребовалось применение ВК и/или левосимендана, у 5 (8,9%) отсутствовали признаки существенной дисфункции трансплантата, дозировка допамина и добутамина на момент поступления в ОРИТ не превышала 5 мкг/кг/мин ($4,2 \pm 0,4 \text{ мкг/кг/мин}$) при отсутствии потребности в применении адреналина. Продолжительность кардиотонической терапии у этих реципиентов составила менее 4 суток. У 51 из 56 (91,1%) реципиентов на момент поступления в ОРИТ имелись клиничко-инструментальные признаки дисфункции сердечного трансплантата – у 35 (68,6%) диагностировали БВВД сердечного трансплантата, у 14 (27,5%) – преимущественно ПЖВД, у 2 (3,9%) – преимущественно ЛЖВД.

В ходе исследования были проанализированы: динамика параметров насосной функции сердечного трансплантата, системной и легочной гемодинамики; состав и дозировки кардиотонических симпатомиметиков, внутривенных и ингаляционных (иNO) вазодилататоров; показатели КОС, газового состава крови, транспорта – потребления O_2 , общего и биохимического анализа крови в течение первых 6 посттрансплантационных суток.

У данной категории больных улучшение насосной функции сердечного трансплантата по сравнению с первоначальным этапом исследования (30 мин после поступления в ОРИТ) выявили через 12 ч: увеличение ($p < 0,05$) артериального давления среднего (АДср.) на 12,5%, СИ на 28,0%, индексированного ударного объема (ИУО) на 34,2% при одновременном снижении ($p < 0,05$) ДПП на 25,8% и ЗДЛА на 16,5% (табл. 1). Уменьшение ($p < 0,05$) общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС) (на 28,6%) зарегистрировали через 24 ч после поступления в ОРИТ при тенденции к снижению транспульмонального градиента (ТПГ), сохранявшейся на протяжении всего периода исследования. Увеличение ($p < 0,05$) ФИПЖ (на 19%) наступило через 3 суток, уменьшение ($p < 0,05$) ИКДОПЖ (на 12,9%) – через 4 суток.

При анализе структуры симпатомиметической терапии выявили, что у большинства пациентов требовалось применение комбинации из 2 (62,4% реципиентов) или 3 (28,6% реципиентов) препаратов. **Адреналин** на этапе «30 мин после поступления в ОРИТ» применяли у 36 из 56 (64,2%) пациентов (табл. 2). Через 12 ч после поступления в ОРИТ дозировка адреналина была снижена на 23,6% (с 89 ± 5 до $68 \pm 10 \text{ нг/кг/мин}$) при одновременном уменьшении частоты применения препарата с 58,5% ($n = 33$) до 44,6% ($n = 25$). Введение препарата было полностью прекращено к моменту окончания 4-х п/о суток. Продолжительность применения адреналина составила 45 ± 5 ч.

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики ($M \pm m$) у реципиентов сердца без вспомогательного кровообращения и/или левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде ($n = 56$)

Показатель	Время после поступления в ОРИТ											
	30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут		
АДсер., мм рт. ст.	72 ± 3	77 ± 5	81 ± 2*	84 ± 3*	81 ± 3*	88 ± 4*	85 ± 6*	88 ± 5*	92 ± 7*	91 ± 7*		
ЧСС, уд./мин	118 ± 1	116 ± 2	113 ± 2	112 ± 2	111 ± 2	110 ± 2*	110 ± 3*	110 ± 3*	105 ± 3*	105 ± 4*		
ДПП, мм рт. ст	12,8 ± 0,8	12,4 ± 0,9	9,8 ± 0,6*	9,8 ± 0,7*	10,1 ± 0,8*	11,0 ± 0,8	10,0 ± 0,6*	9,1 ± 0,5*	8,1 ± 0,7*	9,4 ± 0,9*		
ДДАср., мм рт. ст.	24,3 ± 1,4	24,0 ± 1,1	22,2 ± 0,9	22,1 ± 1,2	20,9 ± 1,0*	20,5 ± 1,1*	20,1 ± 0,9*	19,3 ± 1,0*	18,7 ± 1,2*	19,6 ± 1,4*		
ЗДА, мм рт. ст.	12,7 ± 0,5	12,6 ± 0,9	10,6 ± 0,5*	10,8 ± 0,5*	10,1 ± 0,6*	11,0 ± 0,7*	10,8 ± 0,5*	10,9 ± 0,8*	10,3 ± 0,6*	10,2 ± 0,4*		
ТПП, мм рт. ст.	11,6 ± 1,4	11,4 ± 1,2	11,6 ± 0,9	11,3 ± 1,0	10,8 ± 0,8	9,5 ± 0,9	9,3 ± 0,8	8,4 ± 0,9*	8,4 ± 1,1	9,4 ± 1,6*		
СИ, л/мин/м ²	2,8 ± 0,1	3,0 ± 0,2	3,6 ± 0,3*	3,6 ± 0,3*	3,5 ± 0,3*	3,6 ± 0,2*	3,7 ± 0,3*	3,5 ± 0,3*	3,4 ± 0,2*	3,3 ± 0,1*		
ИУО, мл/м ²	23,7 ± 1,4	25,9 ± 1,2	31,8 ± 1,1*	32,1 ± 1,4*	31,5 ± 1,3*	32,7 ± 1,3*	33,6 ± 1,6*	31,5 ± 1,5*	32,3 ± 2,2*	31,4 ± 1,7*		
ИОПСС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	1680 ± 99	1722 ± 107	1582 ± 76	1648 ± 105	1621 ± 87	1711 ± 145	1621 ± 157	1803 ± 110	1974 ± 135*	1978 ± 126*		
ИОЛСС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	331 ± 25	304 ± 32	258 ± 23*	251 ± 20*	247 ± 21*	211 ± 19*	201 ± 20*	192 ± 18*	198 ± 22*	228 ± 26*		
ОЛСС, ед. Вуда	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,2*	1,7 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	1,5 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*		
ИУРЛЖ, г-м/уд./м ²	19,1 ± 2,1	22,7 ± 1,8	30,6 ± 1,3*	31,2 ± 1,3*	30,6 ± 1,9*	33,4 ± 1,9*	33,7 ± 1,5*	35,6 ± 2,1*	36,9 ± 3,4*	35,9 ± 3,0*		
ИУРПЖ, г-м/уд./м ²	2,9 ± 0,6	3,4 ± 0,7	4,1 ± 0,4*	4,6 ± 0,4*	4,0 ± 0,4*	4,4 ± 0,4*	4,7 ± 0,6*	4,7 ± 0,4*	4,3 ± 0,6*	4,5 ± 0,3*		

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «30 мин после поступления в ОРИТ».

Таблица 2

Дозировки ($M \pm m$) и частота применения (%) симпатомиметиков у реципиентов сердца без вспомогательного кровообращения и/или левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде (n = 56)

Показатель	Время после поступления в ОРИТ								
	30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	48 ч	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут
Адреналин, нг/кг/мин	89 ± 5	81 ± 8	68 ± 10*	62 ± 9*	35 ± 11*	35 ± 8*	–	–	–
n	36	32	25	21	12	11	0	0	0
%	64,2	57,1	44,6	37,5	21,4	19,6	0	0	0
Допамин, мкг/кг/мин	5,8 ± 0,7	5,3 ± 0,6	4,8 ± 0,8	5,2 ± 0,9	4,1 ± 0,8	3,2 ± 0,8*	3,4 ± 0,8*	2,3 ± 0,7*	2,0 ± 0,9*
n	51	48	43	43	38	38	34	22	18
%	91,0	85,7	76,7	76,7	67,9	67,9	60,7	39,2	32,1
Добутамин, мкг/кг/мин	5,3 ± 0,7	5,7 ± 0,8	5,5 ± 0,5	5,1 ± 0,5	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,3*	3,4 ± 0,5*	3,1 ± 0,6*	2,8 ± 0,7*
n	31	33	34	42	41	39	37	34	34
%	55,4	58,9	60,7	75,0	73,2	69,6	66,1	60,7	60,7

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «30 мин после поступления в ОРИТ».

Допамин применили у 51 (91,0%) из 56 реципиентов. Начиная с этапа «6 ч после поступления в ОРИТ» отметили стойкое уменьшение потребности в данном препарате. Достоверное снижение дозировки препарата с $5,8 \pm 0,7$ до $3,2 \pm 0,8$ мкг/кг/мин и уменьшение частоты его применения с 91% до 67,9% произошло к концу 3-х суток лечения. К концу 6-х послеоперационных суток только 20% реципиентов данной категории получали терапию допамином ($2,0 \pm 0,9$ мкг/кг/мин) (см. табл. 2). Продолжительность применения допамина в посттрансплантационном периоде составила $5,3 \pm 0,4$ суток.

В 1-е послеоперационные сутки дозировка **добутамина** достоверно не изменялась ($5,1 \pm 0,5 - 5,3 \pm 0,7$ мкг/кг/мин) при одновременном увеличении частоты применения препарата с 55,4% до 75,0% (см. табл. 2). Достоверное уменьшение дозировки препарата (до $3,8 \pm 0,3$ мкг/кг/мин) выявили к концу 3-х посттрансплантационных суток, частота его применения оставалась на уровне 60–70%. К концу 6-х послеоперационных суток средняя дозировка добутамина составила $2,8 \pm 0,7$ мкг/кг/мин. Продолжительность применения добутамина в посттрансплантационном периоде составила $8,1 \pm 0,2$ суток.

Сочетанное применение допамина и добутамина (в т. ч. в комбинации с адреналином) непосредственно после поступления в ОРИТ по-

требовалось у 29 (51,8%) реципиентов. В конце 5-х суток послеоперационного лечения в условиях ОРИТ комбинацию допамина и добутамина использовали только у 5 (8,9%), в конце 6-х суток – у 1 (1,8%). У 5 (8,9%) реципиентов с уровнем АДср. 105 ± 2 мм рт. ст. и индексированного общего сосудистого сопротивления (ИОПСС) 2141 ± 58 дин·с·см⁻⁵·м² использовали внутривенную инфузию β 1–2-адреномиметика **орципреналина сульфата** («Астмопент») в дозировках 10 ± 3 – 28 ± 6 нг/кг/мин. Продолжительность введения препарата составила $4,0 \pm 0,2$ суток.

Учитывая вазоконстрикторное действие на малый круг кровообращения и возможное негативное влияние на насосную функцию правого желудочка (повышение постнагрузки), терапию **норадреналином** применили только у 2 (3,6%) реципиентов сердца с выраженным нарушением системного сосудистого тонуса при отсутствии повышенного сопротивления сосудов малого круга и проявлений правожелудочковой недостаточности сердечного трансплантата. Применение препарата в наибольшей дозировке (159 ± 11 нг/кг/мин) требовалось на этапе «30 мин после поступления в ОРИТ». По мере регресса сосудистой недостаточности потребность в вазопрессорном воздействии уменьшалась и дозировка норадреналина снижалась. Продолжительность введения препарата составила 19 ± 3 ч.

Учитывая, что у 5 из 56 реципиентов без ВК и/или левосимендана отсутствовали проявления существенной дисфункции сердечного трансплантата и только у 2 из этой категории пациентов имелся преимущественно ЛЖВД, для выявления статистических закономерностей была подвергнута сравнительному исследованию кардиотоническая терапия у реципиентов с БВВД ($n = 35$) и преимущественно ПЖВД ($n = 14$). По продолжительности, частоте назначения и дозировкам адреналина статистически значимого межгруппового различия не было выявлено. При одновременном отсутствии различия в дозировках допамина частота его применения на большинстве этапов наблюдения оказалась выше ($p < 0,05$) у реципиентов с БВВД. В этой же группе на этапах «36 ч – 4 суток» возросла потребность в применении добутамина, что привело к увеличению сочетанного использования допамина и добутамина. У реципиентов с ПЖВД частота назначения и дозировки добутамина были больше ($p < 0,05$) на этапах «30 мин – 24 ч после поступления в ОРИТ», только частота назначения – на этапах «4–6 суток после поступления в ОРИТ». Продолжительность применения допамина при БВВД ($5,9 \pm 0,4$ суток) была в 2,8 раза больше ($p < 0,001$), чем при преимущественно ПЖВД ($2,1 \pm 0,5$ суток). По длительности терапии добутином данные варианты дисфункции сердечного трансплантата значимо не различались.

Постепенное снижение дозировок вводимых кардиотонических препаратов с последующим прекращением их использования под строгим контролем показателей центральной гемодинамики обеспечило поддержание оптимальной насосной функции сердечного трансплантата. Среднее

значение СИ во время пребывания в ОРИТ превышало 2,5 л/мин/м², что в свою очередь создавало гемодинамические условия для поддержания транспорта – потребления O₂ на уровне, соответствующем метаболическим потребностям организма.

Терапию внутривенными вазодилататорами на начальном этапе послеоперационного лечения в условиях ОРИТ применили у 21% (n = 12) реципиентов сердца. Использовали изосорбида динитрат, нитропруссид натрия и простагландин E1. Во всех наблюдениях ограничились применением одного из трех перечисленных препаратов. Применение нитропруссид натрия и простагландина E1 наравне с ингаляционным оксидом азота (иNO) потребовалось у 8 из 14 реципиентов с преимущественно правожелудочковым вариантом дисфункции сердечного трансплантата. Существенное увеличение частоты применения внутривенных вазодилататоров (с 21,4 до 78,6%) отмечено на этапе «24 часа после поступления в ОРИТ», что совпало с прекращением у большинства обследованных реципиентов послеоперационной ИВЛ и необходимостью в контроле за состоянием гемодинамики малого круга кровообращения после окончания использования иNO (рис. 2). Кроме того, к данному моменту наблюдения требовало коррекции повышение системного сосудистого тонуса. На этапах «24 ч – 4 суток после поступления в ОРИТ» выявлена наибольшая потребность в применении внутривенных вазодилататоров – от 78,6 до 98,8% рассматриваемых случаев. На 6-е сутки после ОТС внутривенные вазодилататоры использовались только у 30,3% реципиентов.

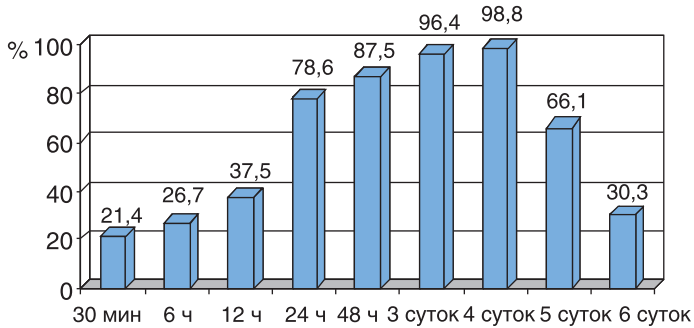


Рис. 2. Частота (%) применения внутривенных вазодилататоров у реципиентов сердца без вспомогательного кровообращения и левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде (n = 56)

Терапию иNO в послеоперационном периоде применили у 52 (92,8%) из 56 реципиентов сердца данной категории, продолжительность ее в большинстве наблюдений определялась длительностью послеоперационной ИВЛ, которая составила 16 ± 5 ч. Переход на использование внутривенных вазодилататоров обеспечил эффективный контроль над

гемодинамикой малого круга и насосной функцией правого желудочка. Характер симпатомиметической терапии до и через 1 час после прекращения иНО-терапии существенных изменений не претерпел. Среди внутривенных вазодилататоров применение изосорбида динитрата возросло с 21,2% до 34,6%. иНО-терапию после прекращения ИВЛ продолжили у 3 (5,8%) из 52 реципиентов, которые имели более высокие значения ТПП (15–17 мм рт. ст.) и ОЛСС (4,4–4,8 ед. Вуда) в предтрансплантационном периоде, и у которых сохранялись повышенными тонус сосудов малого круга и риск прогрессирования правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата. иНО-терапию осуществляли путем инсuffляции в контур для оксигенотерапии. Продолжительность иНО-терапии у этих реципиентов в постэкстубационном периоде составила $3,9 \pm 0,7$ суток.

Продолжительность пребывания в ОРИТ у 96,4% реципиентов без ВК и/или левосимендана составила $6,8 \pm 0,5$ суток, длительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде $7,4 \pm 0,2$ сут. Два летальных исхода (3,6%) были связаны с развитием ОНМК и в последующем синдрома полиорганной недостаточности.

Терапию левосименданом применили у 25 из 97 (25,8%) реципиентов сердца с выраженным нарушением насосной функции сердечного трансплантата. У 7 из 25 реципиентов терапию левосименданом использовали с целью создания гемодинамических условий для прекращения ВК, начатого в интраоперационном ($n = 6$) или раннем посттрансплантационном периоде ($n = 1$) в связи с развитием выраженного нарушения функции сердечного трансплантата. Применили следующие методы ВК: ОПЖ ($n = 5$), ОЛЖ ($n = 1$), БВО ($n = 1$).

С учетом невозможности точной объективной оценки производительности сердечного трансплантата и его объемных характеристик на фоне применения ВК проанализировали динамику изменений параметров центральной гемодинамики (ЦГД), объемных характеристик правого желудочка, кардиотонической терапии, КОС, транспорта-потребления O_2 до, во время и после инфузии левосимендана у 18 из 25 больных, которым не потребовалось применение ВК. В 7 (38,9%) из 18 наблюдений дополнительно к медикаментозной терапии с целью коррекции нарушения насосной функции сердечного трансплантата применили ВАБК. Во всех случаях ВАБК начинали в интраоперационном периоде, до начала терапии левосименданом.

Гемодинамическими показаниями для начала терапии левосименданом являлись: ДПП > 12 мм рт. ст., ЗДЛА > 15 мм рт. ст., СИ $< 2,5$ л/мин/м² при кардиотонической терапии допамином и/или добутамином > 15 мкг/кг/мин и/или адреналином > 100 нг/кг/мин. Во всех наблюдениях левосимендан вводили методом постоянной инфузии (100 нг/кг/мин) без предварительного болюсного введения нагрузочной дозы. Продолжительность инфузии левосимендана составила 22 ± 1 ч. Интервал между снятием зажима с аорты и началом применения левосимендана составил $4,2 \pm 0,4$ ч.

Таблица 3

Параметры гемодинамики и дозировки симпатомиметических кардиотоников ($M \pm m$) до, во время и после инфузии левосимендана (100 нг/кг/мин) ($n = 18$)

Параметр	Этапы исследования												
	До инфузии левосимендана	Инфузия левосимендана				После инфузии левосимендана				левосимендана			
		3 ч	6 ч	12 ч	20 ч	3 ч	6 ч	12 ч	20 ч	3 ч	6 ч	12 ч	24 ч
СИ, л/мин/м ²	2,21 ± 0,13	2,78 ± 0,12*	2,89 ± 0,17*	2,92 ± 0,23*	2,78 ± 0,15*	2,83 ± 0,17*	2,95 ± 0,16*	2,92 ± 0,23*	2,78 ± 0,15*	2,83 ± 0,17*	2,95 ± 0,16*	3,03 ± 0,19*	
ДПП, мм рт. ст.	15,7 ± 0,6	12,6 ± 1,2*	11,7 ± 1,2*	11,5 ± 0,8*	11,8 ± 0,8*	12,1 ± 0,9*	11,6 ± 0,7*	11,5 ± 0,8*	11,8 ± 0,8*	12,1 ± 0,9*	11,6 ± 0,7*	11,5 ± 0,7*	
ЗДЛА, мм рт. ст.	15,3 ± 1,4	13,9 ± 0,9	12,6 ± 1,1	11,9 ± 1,2	12,8 ± 1,3	12,3 ± 1,6	12,0 ± 1,5	11,9 ± 1,2	12,8 ± 1,3	12,3 ± 1,6	12,0 ± 1,5	12,2 ± 1,6	
ИОПСС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	2291 ± 171	1896 ± 201	1614 ± 155*	1657 ± 179*	1790 ± 168*	1778 ± 132*	1801 ± 145*	1657 ± 179*	1790 ± 168*	1778 ± 132*	1801 ± 145*	1756 ± 178*	
ИОЛСС, дин · с · см ⁻⁵ · м ²	420 ± 37	346 ± 27	307 ± 26*	301 ± 24*	319 ± 26*	305 ± 23*	287 ± 27*	301 ± 24*	319 ± 26*	305 ± 23*	287 ± 27*	256 ± 23*	
Допамин, мкг/кг/мин	8,2 ± 1,6	6,3 ± 0,9	5,9 ± 1,2	5,1 ± 0,9	5,1 ± 0,9	4,2 ± 0,7*	3,4 ± 0,6*	5,1 ± 0,9	5,1 ± 0,9	4,2 ± 0,7*	3,4 ± 0,6*	2,9 ± 0,5*	
Добутамин, мкг/кг/мин	7,5 ± 0,8	6,7 ± 1,1	4,9 ± 0,8*	4,4 ± 0,7*	4,3 ± 0,6*	4,2 ± 0,7*	4,1 ± 0,6*	4,4 ± 0,7*	4,3 ± 0,6*	4,2 ± 0,7*	4,1 ± 0,6*	4,1 ± 0,5*	
Адреналин, нг/кг/мин	121 ± 12	84 ± 10*	77 ± 13*	69 ± 14*	58 ± 14*	54 ± 12*	46 ± 11*	69 ± 14*	58 ± 14*	54 ± 12*	46 ± 11*	44 ± 8*	

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «до инфузии левосимендана».

Через 6 ч после начала инфузии левосимендана при отсутствии изменения числа сердечных сокращений (ЧСС) выявили увеличение ($p < 0,05$) СИ на 25,8% и ИУО на 25,7% (табл. 3). К этапу «20 ч инфузии препарата» увеличение обоих показателей составило 32,1%. Улучшение насосной функции сердечного трансплантата сопровождалось снижением ($p < 0,05$) ДПП, выраженность которого к моменту окончания введения препарата достигла 26,8%. Через 3 ч после начала применения левосимендана выявили увеличение ($p < 0,05$) ФИПЖ, а достоверное уменьшение ИКДОПЖ – уже после окончания введения препарата. Стабилизация функции сердечного трансплантата позволила снизить ($p < 0,05$) дозировку вводимого адреналина на 31% через 3 ч после начала инфузии левосимендана, добутамина – на 35% через 6 ч. На этом фоне дозировку допамина уменьшали постепенно, и ее достоверное снижение произошло через 6 ч после окончания введения препарата. Частота применения симпатомиметиков во время и через 24 ч после окончания инфузии левосимендана не изменилась.

На этапе «6 ч инфузии левосимендана» отчетливо проявилось вазодилатирующее действие препарата на большой и малый круг кровообращения. Снижение ($p < 0,05$) ИОПСС и ИОЛСС во время введения левосимендана составило соответственно 26,1–29,6 и 24,5–28,4% при отчетливой тенденции к уменьшению АДср. и достоверному снижению давления в легочной артерии (ДЛАСр.) на отдельных этапах исследования. Улучшение насосной функции сердечного трансплантата на фоне введения левосимендана сопровождалось увеличением ($p < 0,05$) индексированного транспорта O_2 (ИТО₂) на 32–44% (начиная с 3-го часа введения препарата), улучшением показателей КОС. Снижение лактата крови ($p < 0,05$) наступило через 12 ч после начала инфузии левосимендана.

У 15 (83,3%) из 18 реципиентов однократного введения левосимендана было достаточно для стойкого улучшения насосной функции сердечного трансплантата. В 3 наблюдениях потребовалось повторное применение препарата. Интервал между двумя введениями составил $2,3 \pm 0,7$ ч. К концу 6-х посттрансплантационных суток у всех реципиентов сердца требовалось применение одного симпатомиметического кардиотоника (допамина или добутамина), дозировка которого составляла менее 3 мкг/кг/мин (табл. 3). Средняя продолжительность кардиотонической терапии у данной категории больных составила $9,2 \pm 0,9$ суток.

Все реципиенты сердца ($n = 18$), получившие терапию левосименданом, выжили. Продолжительность ИВЛ составила 17 ± 2 ч, применения ВАБК – $4,1 \pm 0,4$ суток, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – $7,3 \pm 0,5$ суток.

С целью исследования возможного влияния основного заболевания, явившегося причиной для последующей ТС, на характер кардиотонической и вазоактивной терапии был проанализирован ранний посттранс-

плантационный период у реципиентов, показаниями к трансплантации которым явились **дилатационная кардиомиопатия** (группа «ДКМП», $n = 31$) и **ишемическая болезнь сердца** (группа «ИБС», $n = 25$). В исследование включили только тех реципиентов ($n = 56$), которым не потребовалось применения ВК и/или левосимендана в раннем посттрансплантационном периоде.

Группы не различались по основным предтрансплантационным характеристикам, длительности ишемии трансплантата, времени ИК и частоте встречаемости вариантов дисфункции сердечного трансплантата. Реципиенты группы «ИБС» были достоверно старше ($47,6 \pm 1,7$ против $31,4 \pm 1,5$ года), у 10 (40%) пациентов из этой группы имелось указание на наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ). При межгрупповом исследовании раннего посттрансплантационного периода отметили тенденцию к более высокому уровню АДср. и ИОПСС на 3–6-е сутки после поступления в ОРИТ у реципиентов группы «ИБС». На этапе исследования «5 суток после поступления в ОРИТ» значение ИОПСС в данной группе было на 17,0% выше, чем у реципиентов группы «ДКМП». При отсутствии межгруппового отличия в дозировках кардиотонических препаратов было выявлено различие в частоте применения дофамина и добутамина. С конца 1-х суток лечения в ОРИТ у реципиентов группы «ИБС» потребовалось более частое ($p < 0,05$) применение добутамина, а с конца 3-х суток – дофамина у реципиентов группы «ДКМП». При анализе вазодилатирующей терапии в раннем посттрансплантационном периоде выявили: при отсутствии различия в дозировках изосорбида динитрата частота применения этого препарата была выше ($p < 0,05$) в группе «ИБС», начиная с этапа «48 часов после поступления в ОРИТ». Отличий по частоте применения нитропрусида натрия и простагландина E1 выявлено не было. Дозировка простагландина E1 была выше ($p < 0,05$) на большинстве исследуемых этапов в группе «ИБС».

В результате исследования выявили: начиная с 3-х послеоперационных суток отчетливая тенденция к большим значениям ОПСС, достигавшая степени статистически достоверной разницы к 5-м послеоперационным суткам, у реципиентов сердца с предшествующей ИБС создала предпосылки к более частому применению добутамина и вазодилатирующей терапии изосорбида динитратом по сравнению с реципиентами с предшествующей ДКМП. Кроме того, у реципиентов с предшествующей ИБС для коррекции гемодинамической нестабильности на большинстве этапов потребовалось назначение более высоких дозировок простагландина E1 по сравнению с реципиентами с предшествующей ДКМП.

Таким образом, кардиотоническая и вазоактивная терапия является важнейшим направлением интенсивной терапии в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца. Выбор оптимальной схемы медикаментозной терапии определяется характером восстановления насос-

ной функции сердечного трансплантата и сопутствующими расстройствами системной и легочной гемодинамики.

ВЫВОДЫ

1. У большинства (93,2%) реципиентов в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца, выполненной по методике дистанционного забора, отмечается разной степени выраженности нарушение насосной функции сердечного трансплантата, при этом у 76% реципиентов для ее эффективной коррекции достаточно использования медикаментозной терапии, включающей применение препаратов с кардиотоническим и вазоактивным действием. Выбор схемы и продолжительность кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца определяется вариантом и выраженностью нарушения насосной функции сердечного трансплантата, а также сопутствующими расстройствами тонуса сосудов малого и большого кругов кровообращения.

2. Основными симпатомиметическими препаратами, предназначенными для улучшения насосной функции пересаженного сердца и системной гемодинамики в раннем посттрансплантационном периоде, являются: допамин (у 93% реципиентов), адреналин (у 69%), добутамин (у 58%), норадреналин (у 8%). У большинства (93,2%) реципиентов сердца в 1-е посттрансплантационные сутки необходимо применение комбинации из двух (у 58,1%) и более (у 35,1%) симпатомиметических препаратов.

3. Потребность во внутривенной вазодилатирующей терапии является наиболее высокой в 1–4-е сутки после ортотопической трансплантации сердца, ее назначают 78–98% реципиентов, что связано с необходимостью коррекции повышенного тонуса сосудов малого и/или большого кругов кровообращения и улучшением насосной функции сердечного трансплантата. У большинства реципиентов сердца достаточным является применение одного внутривенного вазодилатора (изосорбида динитрата, простагландина E1 или нитропрусида натрия); дозировки определяются состоянием гемодинамического статуса реципиента. Частота применения изосорбида динитрата в раннем посттрансплантационном периоде составляет 53,6%, простагландина E1 – 35,7%, нитропрусида натрия – 16,7%.

4. Отчетливая тенденция к более высокому уровню периферического сосудистого сопротивления, выявленная в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца с основным предтрансплантационным заболеванием ИБС, создает гемодинамические условия для более частого применения добутамина и изосорбида динитрата, а также для использования простагландина E1 в более высоких дозировках.

5. Применение несимпатомиметического кардиотоника левосимендана является эффективной лечебной мерой коррекции значимого нарушения насосной функции сердечного трансплантата. Через 6 часов после начала инфузии препарата в дозировке 100 нг/кг/мин наступает стойкое улучшение производительности сердечного трансплантата (увеличение сердечного выброса на 25,7%), транспорта кислорода, кислотно-основного состояния, уменьшение выраженности лактаемии при одновременном снижении напряженности кардиотонической терапии. Применение левосимендана сопровождается вазодилатацией большого (снижение периферического сосудистого сопротивления на 29,6%) и малого (снижение легочного сосудистого сопротивления на 28,4%) кругов кровообращения, что является выгодным при определенных вариантах нарушений гемодинамики в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании и подборе оптимальных схем кардиотонической и вазоактивной терапии реципиентам в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца, выполненной по методике дистанционного забора, необходимо учитывать, что наиболее частыми вариантами дисфункции сердечного трансплантата являются бивентрикулярный (у 60,9% реципиентов) и преимущественно правожелудочковый (у 32,0% реципиентов).

2. Определение варианта и выраженности дисфункции сердечного трансплантата должно основываться на данных инвазивного исследования параметров центральной гемодинамики, волнометрии правого желудочка и транспищеводного или трансторакального эхокардиографического исследования.

3. Эхокардиографическое исследование необходимо использовать и для дифференциальной диагностики между преимущественно левожелудочковым и «псевдолевожелудочковым» вариантами дисфункции сердечного трансплантата, обусловленного сужением анастомоза между частями левых предсердий донора и реципиента.

4. При составлении плана лечебных мероприятий у данной категории больных необходимо учитывать, что продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов сердца без вспомогательного кровообращения в среднем составляет 7–8 суток, что определяется сроками восстановления насосной функции сердечного трансплантата.

5. В 1-е посттрансплантационные сутки наиболее востребованными вариантами кардиотонической терапии являются: допамин и адреналин; допамин, добутамин и адреналин; допамин и добутамин. По мере улуч-

шения насосной функции сердечного трансплантата создаются условия для перехода к терапии одним кардиотоническим препаратом. Продолжительность применения адреналина у реципиентов сердца без вспомогательного кровообращения, как правило, не превышает 4 суток.

6. Постепенное улучшение системного сосудистого тонуса к концу первых посттрансплантационных суток создает гемодинамические условия для более частого применения добутамина. Следует учитывать, что потребность в применении добутамина, обладающего кардиотоническим и вазодилатирующим действием, значительно выше у реципиентов с преимущественно правожелудочковым вариантом дисфункции сердечного трансплантата.

7. Улучшение насосной функции сердечного трансплантата, сопровождающееся снижением дозировок допамина или добутамина менее 3 мкг/кг/мин, можно рассматривать в качестве гемодинамического показателя для перевода пациентов из отделения реанимации и интенсивной терапии в хирургическое отделение.

8. Продолжительность внутривенной вазодилатирующей терапии, как правило, не превышает 6 суток после трансплантации сердца. У большинства реципиентов сердца является достаточным применение одного внутривенного вазодилататора (изосорбида динитрата, нитропрусида натрия или простагландина E1). Частота применения внутривенных вазодилататоров возрастает после прекращения терапии ингаляционным оксидом азота.

9. Показанием для применения левосимендана следует считать выраженное нарушение насосной функции сердечного трансплантата: ДПП > 12 мм рт. ст., ЗДЛА > 15 мм рт. ст., СИ < 2,5 л/мин/м², при кардиотонической терапии допамином и/или добутамином > 15 мкг/кг/мин и/или адреналином > 100 нг/кг/мин. При назначении левосимендана необходимо учитывать его вазодилатирующее действие на малый и большой круги кровообращения, что обосновывает возможное применение препарата для коррекции преимущественно правожелудочкового варианта дисфункции сердечного трансплантата, но в то же время требует осторожности при назначении реципиентам со сниженным периферическим сосудистым сопротивлением.

10. Введение левосимендана без нагрузочной дозы позволяет избежать гемодинамически значимого снижения периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Применение левосимендана приводит к стабилизации насосной функции сердечного трансплантата, что способствует снижению напряженности кардиотонической терапии уже через 3 часа после начала его применения. У 83% реципиентов однократного применения левосимендана достаточно для стойкой коррекции нарушения насосной функции сердечного трансплантата. У 17% реципиентов может потребоваться повторное применение препарата.

11. Следует учитывать, что у реципиентов, основным предтрансплантационным заболеванием которых являлась ишемическая болезнь сердца, начиная с 3-х посттрансплантационных суток имеются гемодинамические условия (более высокие значения периферического сосудистого сопротивления) для более частого применения добутамина, а также внутривенных вазодилататоров.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Мошков А.С., Мошков М.Е.* Функциональные тесты на определение обратимости легочной гипертензии у потенциальных реципиентов сердца // Материалы конференции «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)». – Москва, 26–27 сентября 2007 г. – С. 44–45.
2. *Шумаков В.И., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.* Левосимендан при выраженном нарушении насосной функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – № 8 (6). – 2007. – С. 157.
3. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Морозюк Е.В., Лотышев А.А., Копылова Ю.В.* Основные направления интенсивной терапии в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. – Москва. – 2007. – С. 25.
4. *Шумаков В.И., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Морозюк Е.В.* Кардиотоническая терапия в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – № 3 (35). – С. 3–9.
5. *Шумаков В.И., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Кузьмина Н.А.* Применение левосимендана при выраженном нарушении насосной функции сердечного трансплантата в раннем периоде после ортотопической трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 2 (40). – С. 3–8.
6. *Попцов В.Н., Воронина О.В.* Ранний период после ортотопической трансплантации сердца // Очерки клинической трансплантологии; под ред. С.В. Готье. – Москва – Тверь: Триада. – 2009. – С. 175–214.
7. *Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Магилевец А.В., Воронина О.В., Ухренков С.Г.* Анестезиологическо-реанимационные аспекты трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка более 1,5 см // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 2009. № 10 (6). – С. 181.
8. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Воронин С.В., Вершута Д.В., Ухренков С.Г., Магилевец А.И., Пчельников В.В., Спирина Е.А., Лотышев А.А., Морозюк Е.В.* Анестезия и интенсивная терапия при ортотопической трансплантации сердца // Материалы XI сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов. – Голицыно. – 2010. – С. 34.

9. *Попцов В.Н., Пчельников В.В., Магилевец А.И., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г.* Ранняя активизация при ортотопической трансплантации сердца // Материалы XI сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов. – Голицыно. – 2010. – С. 35.
10. *Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.* Острое повреждение почек в раннем послеоперационном периоде при трансплантации сердца: факторы риска и заместительная терапия // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 3 (12). – С. 24–28.
11. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Магилевец А.И., Пчельников В.В., Воронина О.В., Ухренков С.Г.* Ранняя активизация больных при ортотопической трансплантации сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 5. – С. 14–18.

Галян Татьяна Николаевна

**АНГИОАРХИТЕКТОНИКА
И БИЛИАРНАЯ АНАТОМИЯ ПЕЧЕНИ
РОДСТВЕННОГО ДОНОРА, ПО ДАННЫМ
МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ
И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Научные руководители:

академик РАМН, профессор
доктор медицинских наук

Сандриков Валерий Александрович
Ким Эдуард Феликсович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. На сегодняшний день ортотопическая трансплантация печени является единственным средством для спасения жизни больных с декомпенсированными диффузными и очаговыми поражениями печени (Чжао А.В., 2007). Кризис посмертного донорства органов и тканей создал условия для развития альтернативных технологий с активным привлечением родственных доноров. Трансплантация печени от живого донора – методика, позволяющая здоровым взрослым людям быть донорами части печени для гистологически совместимых реципиентов, страдающих различными заболеваниями печени в терминальных стадиях (Готье С.В. с соавт., 2008;).

К преимуществам трансплантации органа от живого донора относятся независимость от системы обеспечения трупными органами, плановое хирургическое вмешательство, высокое качество печеночной паренхимы трансплантата, малые сроки консервации, хорошая «конгруэнтность» HLA гаплотипов донора и реципиента (Готье С.В с соавт., 2004). Основным недостатком метода являются анестезиологические и хирургические риски для здоровья и жизни родственных доноров. Считается, что риск развития послеоперационных осложнений у донора составляет до 21% (Nakamura T. et al., 2002; Malago M. et al., 2003). Для максимального снижения этих рисков у потенциального родственного донора на этапе отбора исследуется функциональное состояние основных органов и систем, а также определяются анатомические варианты сосудистого и билиарного строения печени, влияющие на возможность и тактику оперативного вмешательства. Вариабельность анатомии артериального русла печени встречается в 32–50% (Балахнин П.В., 2004; Егоров В.И. с соавт., 2009). Варианты ветвления воротной вены служат причиной отказа в донорстве почти в 20% случаев (Kamel I.R., Kruskal J.B., 2004). От хода печеночных вен зависит плоскость разделения паренхимы с сохранением в дальнейшем адекватного венозного оттока будущего трансплантата (Cheng Y., 1997; Pomfret E., 2002). Билиарные осложнения при трансплантации печени, связанные со сложной анатомией желчных протоков, развиваются почти в 30% случаев и часто определяют риски для жизни реципиента (Cheng Y.F., 1997; Icoz G., 2003; Kim R.D., 2005).

Литературные данные, преимущественно зарубежных авторов, свидетельствуют о широких возможностях использования мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии для получения необходимых данных о строении гепатобилиарной системы у родственных доноров фрагментов печени (Cheng Y. et al., 1997; Goyen M. et al., 2002). Однако в доступных публикациях практически отсутствуют сведения об интегративной оценке дооперационных и интраоперационных характеристик ангиоархитектоники печени и строения билиарного дерева.

Высокая потребность в совершенствовании методов комплексной диагностики гепатобилиарной системы у родственных доноров в условиях активно функционирующей программы трансплантации печени обуславливает актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования

Создать научно обоснованную программу экспертной оценки гепатобилиарной анатомии при отборе родственных доноров фрагментов печени на основании мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии с трехмерной реконструкцией.

Задачи исследования

1. На основании экспертной оценки гепатобилиарной анатомии проанализировать результаты МСКТ и МРТ в исследовании сосудистой анатомии печени у родственных доноров.
2. Оценить диагностическую ценность МР-холангиографии в оценке строения желчных путей родственного донора фрагмента печени.
3. Провести сравнительный анализ результатов комплексной диагностики и интраоперационных данных.
4. Сформировать комплексный протокол МСКТ и МРТ для определения анатомических критериев прижизненного донорства фрагментов печени.

Научная новизна работы

В работе проведено исследование, основанное на анализе результатов мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии, направленных на изучение ангиоархитектоники и билиарной анатомии печени у родственных доноров. Представлены собственные данные в изучении сосудистой и билиарной анатомии печени и их практическое влияние на стратегию и этапность хирургического вмешательства у донора. Разработан комплексный протокол МСКТ и МРТ в обследовании родственных доноров фрагментов печени.

Впервые для оценки ангиоархитектоники печени у родственного донора была выполнена магнитно-резонансная ангиография с трехмерной реконструкцией изображений, разработана классификация кровоснабжения IV сегмента печени. Показаны возможности МР-холангиографии в планировании оптимальной траектории разделения паренхимы печени и определении способа билиарной реконструкции у реципиента, впервые предпринята попытка определения варианта желчеоттока от IV сегмента по данным МР-холангиографии.

Практическая значимость работы

В результате выполненной работы предложена методика оптимального исследования гепатобилиарной анатомии родственного донора фрагмента печени методами МСКТ и МРТ в зависимости от планируемой резекции фрагмента печени у донора. При МСКТ-ангиографии достигается наилучшая визуализация добавочных артерий и артерии IV сегмента. Проведение МСКТ-ангиографии необходимо у потенциальных доноров левой доли печени и левого латерального бисегмента, когда требуется точная информация о кровоснабжении IV сегмента. Несмотря на меньшую пространственную разрешающую способность ангиографии, «универсальный» протокол МРТ-исследования, включающий МР-ангиографию и дополненный данными МР-холангиографии, имеет большое клиническое значение при обследовании потенциальных доноров правой доли печени. Представлены сравнительные данные о возможностях

МСКТ-ангиографии и МР-ангиографии в изучении ангиоархитектоники печени. Сравнение с интраоперационными данными показало высокую точность диагностической визуализации сосудистого русла, по данным КТ- и МР-ангиографии, и вариантов формирования общего печеночного протока, по данным МР-холангиографии, что подтверждает необходимость выполнения этих исследований на дооперационном этапе и определяет их как методы экспертной оценки гепатобилиарной анатомии при отборе родственных доноров фрагментов печени.

Положения, выносимые на защиту

1. Всем родственным донорам фрагмента печени в процессе дооперационного обследования с целью отбора кандидатов с более благоприятной гепатобилиарной анатомией должен проводиться комплекс диагностических мероприятий, включающий клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований с обязательным проведением МСКТ и МРТ.
2. Целесообразно выполнение КТ-ангиографии и МР-холангиографии при планировании резекции левой доли и левого бисегмента, выполнение МР-ангиографии и МР-холангиографии при планировании резекции правой доли.
3. Следует выявлять варианты гепатобилиарной анатомии, влияющие на хирургическую стратегию и тактику у донора и у реципиента.

Внедрение в практику. Результаты исследования используются в клинической практике лаборатории компьютерной томографии и отделения трансплантации печени Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Новые возможности диагностики заболеваний сосудистой системы» (Казахстан, г. Алматы, апрель 2010), на научно-практической конференции «Редкие наблюдения и ошибки инструментальной диагностики» (г. Москва, май 2010), на симпозиуме с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике» (г. Москва, сентябрь 2010), на II съезде лучевых диагностов Южного федерального округа (г. Краснодар, октябрь 2010). Апробация работы состоялась 27 октября 2010 г. на научной конференции сотрудников отдела инструментальной диагностики и отделения трансплантации печени в присутствии сотрудников других подразделений РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 118 источников, из них 33 отечественных и 85 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 57 рисунками и 16 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинические наблюдения и методы исследования. Всем родственным донорам фрагмента печени (РДФП) в процессе дооперационного обследования с целью отбора кандидатов проводили комплекс диагностических мероприятий, включающий клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований, в том числе МСКТ и МРТ. За период с января 2007 г. по июль 2010 г. в рамках программы отбора потенциальных РДФП, разработанной в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, в группы исследований были включены 140 кандидатов: 73 женщины в возрасте от 18 до 53 лет ($32 \pm 9,2$ года) и 67 мужчин в возрасте от 18 до 48 лет ($28,5 \pm 7,4$ года).

В 1-ю группу вошли 140 потенциальных доноров, которым была проведена мультиспиральная компьютерная томография с получением нативной, артериальной, портальной и паренхиматозно-венозной фаз.

Во 2-ю группу были включены 60 РДФП (42,8%), которым дополнительно была проведена магнитно-резонансная томография для сравнения возможностей двух методов и для определения диагностической ценности МР-холангиографии в оценке строения желчных протоков.

3-ю группу составили состоявшиеся 108 доноров фрагментов печени с выполненными резекциями: резекция левого латерального бисегмента печени ($n = 53$; 50%), гемигепатэктомия слева ($n = 7$; 6%) и гемигепатэктомия справа ($n = 48$; 44%).

В соответствии с целью и задачами данной работы всем 140 потенциальным донорам, прошедшим психосоциальный, клинико-лабораторный и инструментальный этапы обследования, была проведена мультиспиральная компьютерная томография на многосрезовом спиральном компьютерном томографе Somatom Volume Zoom (Siemens) и Aquilion (Toshiba).

Для исследования органов брюшной полости последовательно была выполнена серия сканирований, согласно выбранному протоколу – до, на фоне и после внутривенного болюсного введения 80–100 мл йодосодержащего контрастного вещества. На Somatom VZ артериальная и паренхиматозно-венозная фазы были фиксированы последовательно серией из 2 сканирований в кранио-каудальном и каудо-краниальном направлении

с толщиной срезов 3 мм. Задержку начала сканирования высчитывали по результатам приложения Bolus Tracking, в среднем она составляла $23 \pm 4,2$ с.

На компьютерном томографе Aquilion выполняли 3 последовательных сканирования для оценки артериальной, воротной и паренхиматозно-венозной фазы контрастирования. Сканирование проводили с одинаковой толщиной срезов 0,5 мм. Задержку начала сканирования высчитывали по результатам приложения Sure Start.

60 потенциальным РДФП дополнительно была проведена магнитно-резонансная томография на аппарате с силой магнитного поля 1,5 Т Magnetom Avanto (Siemens). После выполнения стандартных последовательностей для оценки паренхимы печени проводили МР-ангиографию и МР-холангиографию. При МР-ангиографии через венозный катетер со скоростью 2,0 мл/с через автоматический инжектор последовательно вводили гадолиний-содержащий контрастный препарат из расчета 0,2 ммоль/кг массы тела и 40 мл физиологического раствора NaCl с той же скоростью. Получение равновесной артериальной фазы осуществляли по результатам пробного болюса. Прохождение Test Bolus определяли на уровне отхождения от аорты чревного ствола по максимальному повышению интенсивности МР сигнала. Повторное сканирование через 15 с выполняли для получения венозной фазы. Для выполнения МР-ангиографии с болюсным внутривенным контрастным усилением использовали программу корональный 3D VIBE.

Для выполнения МР-холангиографии выполняли 3D HASTE с получением тонких срезов 1–2 мм с последующей 3D-реконструкцией изображений с использованием MIP-алгоритма (Maximum Intensity Projection) – проекции максимальной интенсивности и MPR-алгоритма, используя программное обеспечение консоли томографа в приложении карты 3D.

Полученные результаты анализировали с применением статистических методов. Для оценки эффективности диагностических исследований вычисляли чувствительность, специфичность и точность методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ изображений ангиоархитектоники печени проводили по следующим критериям.

1. Ветвление печеночной артерии оценивали по классификации N. Michels (1962).
2. Строение системы воротной вены изучали, согласно классификации T. Nakamura (2002).
3. При изучении собственных вен в качестве нормального варианта считали раздельное впадение трех вен печени в нижнюю полую вену.

В результате исследования артериального притока к печени «типичное» строение собственной печеночной артерии, то есть ее деление на независимые ППА и ЛПА – тип 1 по N. Michels, было выявлено у 78 пациентов (56,7%). Наиболее частыми вариантами замещения сосудов были наличие замещающей ЛПА от ЛЖА ($n = 14$; 10%) и наличие замещающей ППА от ВБА ($n = 18$; 12,9%). Сочетание II и III типов (тип IV), при котором наблюдается наличие замещающих ЛПА и ППА, проливающих от ЛЖА и от ВБА соответственно, в нашем исследовании отмечено у 2 пациентов (1,4%). Добавочная ЛПА от ЛЖА (тип V) и добавочная ППА от ВБА (тип VI) определены у 8 (5,7%) и 3 (2,1%) пациентов соответственно. Тип VIII, при котором при наличии единственной замещающей ППА от ВБА присутствует добавочная ЛПА от ЛЖА, определен в 3 случаях (2,1%), а наличие добавочной ППА от ВБА при замещающей ЛПА от ЛЖА – в 2 случаях (1,4%). Отхождение ОПА от ВБА (тип IX) отметили в 2 случаях (1,4%). 10 случаев (7,1%) были отнесены к вариантам АКП, не отраженным в классификации N. Michels (тип XI). На основании 126 КТ-ангиографий выделили 3 основных типа кровоснабжения IV сегмента: левосторонний ($n = 60$; 48%), правосторонний ($n = 52$; 41%), смешанный ($n = 12$; 9,5%) и атипичный ($n = 2$; 1,5%) (рис. 1).

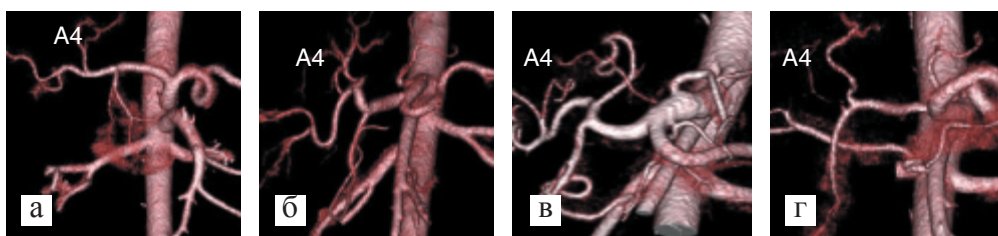


Рис. 1. Варианты артериального кровоснабжения IV сегмента (A4) печени, по данным МСКТ:

- а) левосторонний тип; б) правосторонний тип; в) смешанный тип; г) атипичный**

При изучении портального кровоснабжения печени у родственных доноров определяли строение ствола воротной вены и варианты его ветвления: бифуркация, трифуркация и транспозиция правых парамедианных вен. Бифуркация ВВ была определена в 128 наблюдениях (91,4%), из них раннее деление правой ВВ (длина ствола правой ВВ менее 15 мм) наблюдали в 56 случаях (43,7% при $n = 128$). Трифуркация ВВ отмечена в 7 (5%) случаях. К транспозиции правых парамедианных вен отнесли 5 наблюдений (3,5%) – внепеченочное отхождение передней ветви правой ВВ от левой ВВ ($n = 2$; 1,4%), внутрипеченочное отхождение передней ветви правой ВВ от левой ВВ ($n = 3$; 2,1%) (рис. 2).

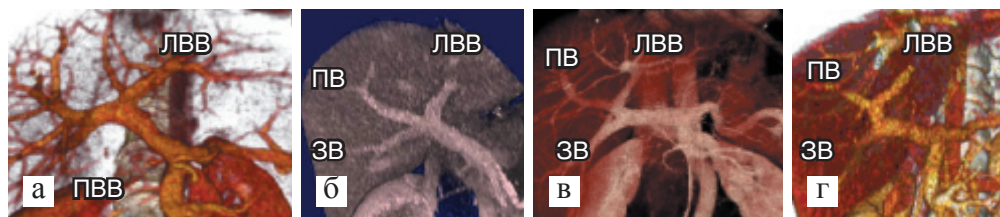


Рис. 2. Варианты строения воротной вены по Т. Nakamura, по данным МСКТ: а) тип А; б) тип В; в) тип С; г) тип D

Визуализацию собственных вен печени проводили с целью оптимизации резекции печени и обеспечения жизнеспособности полученного трансплантата.

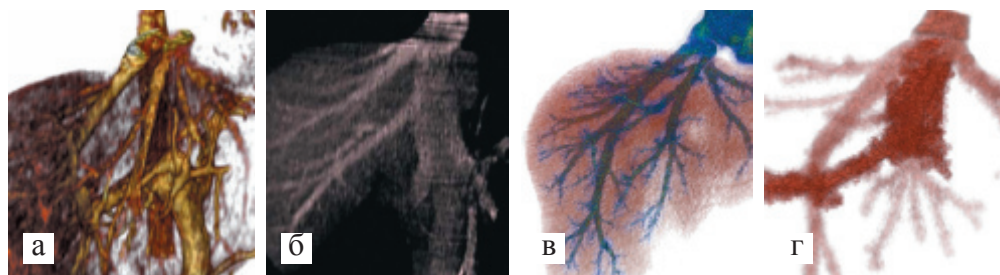


Рис. 3. Варианты анатомии собственных вен печени, по данным МСКТ: а) три основных ствола вен печени, впадающих в НПВ; б) раздельное впадение верхней (VII и VIII сегменты) и нижней (V и VI сегменты) правых печеночных вен; в) добавочная вена VI сегмента; г) добавочная вена VIII сегмента

В 58 (41,4%) наблюдениях были дифференцированы три печеночные вены, впадающие в НПВ отдельными стволами. Впадение ЛВП и СВП общим стволом в НПВ отмечено в 75 наблюдениях (53,6%). ПВП была представлена в виде единичного венозного ствола в 138 случаях (98,5%). Визуализация верхней и нижней правых печеночных вен, отдельно впадающих в НПВ на разных уровнях, была выявлена по данным КТ-портографии в 2 наблюдениях (1,5%). Наличие дополнительных вен от правой доли, диаметр которых удовлетворял критериям гемодинамической значимости (более 5 мм), был определен в 24 наблюдениях (17%): от VI сегмента (6, 4%), от V сегмента (3, 2%), от VIII сегмента (11%) (рис. 3).

60 потенциальным донорам в рамках программы отбора была проведена T2 МР-холангиография. У 32 (53,5%) из 60 обследованных потенциальных РДФП выявлено типичное строение желчных путей (тип I); у 13 (21,6%) – II тип формирования ОПП – равнозначное слияние двух правых

и ЛДП с образованием «верхнего билиарного конfluence»; независимое впадение ПЗСП в ОПП (тип III) – у 7 (11,6%) доноров; впадение ПЗСП в ЛДП (тип IV) – в 5 (8,3%) наблюдениях. Редкие формы формирования ОПП (тип V) были зафиксированы в 3 (5%) случаях.

Вариантную анатомию протоков левой доли изучали у 32 доноров (53,3%). Согласно классификации P.R. Reichert et al. (2000), выделены следующие варианты: L1 – проток IV сегмента проливается в ЛДП между местом слияния протоков II и III сегментов и конfluenceм долевым протоков (n = 14; 43,7%); L2 – наличие двух протоков IV сегмента, впадающих в ЛДП (n = 5; 15,6%); L3 – дренирование протока IV сегмента в проток III сегмента (n = 2; 6,2%); L4 – впадение протока IV сегмента в ЛДП в месте слияния протоков II и III сегментов (n = 5; 15,6%); L5 (неклассифицированные варианты) – 6 (17,7%) (рис. 4).

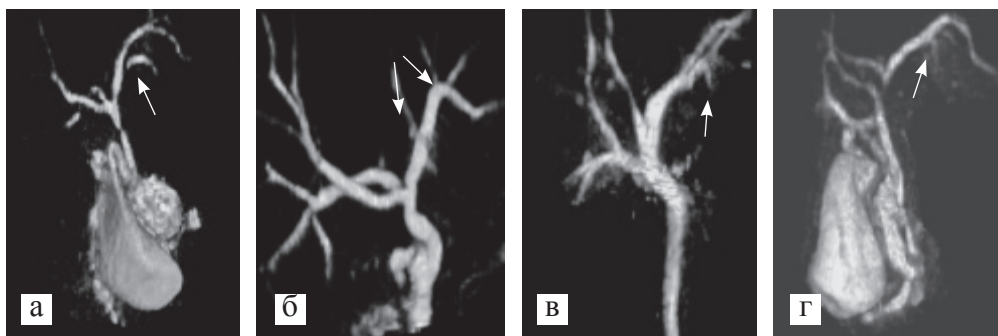


Рис. 4. Варианты дренирования IV сегмента (стрелка), по данным МР-холангиографии: а) L1; б) L2; в) L3; г) L4

60 потенциальным РДФП (42,8%) дополнительно к МСКТ была проведена МР-ангиография для сравнения возможностей двух методов в оценке сосудистой анатомии печени. В 32 случаях (53%) было определено «типичное» ветвление ОПА (тип I). В 24 случаях (40%) были выявлены следующие варианты строения: тип II – 7 наблюдений (11,6%), тип III – 8 наблюдений (13,3%), тип IV – 2 (3,3%), тип V – 4 наблюдения (6,6%), тип VI – 3 наблюдения (4,4%). В 4 случаях (6,6%), так же как при МСКТ, были определены варианты отхождения артерий, не отраженные в классификации N. Michels (тип XI). В 2 наблюдениях (3%) наличие добавочной ЛПА от ЛЖА, определенной при МСКТ, не было дифференцировано при МРТ. Варианты отхождения ППА равнозначно дифференцированы при МСКТ- и МРТ-исследованиях (табл. 1). Показатели диагностической информативности МР-ангиографии в определении варианта АКП: чувствительность – 96,6%, специфичность – 50%, точность – 93%.

Таблица 1

Сравнение данных МСКТ и МРТ в определении типа АКП (n = 60)

Тип АКП	I	II	III	IV	V	VI	XI
МСКТ	30	7	8	2	6	3	4
МРТ	32	7	8	2	4	3	4

Основные расхождения, по данным КТ- и МР-ангиографии, относятся к артерии IV сегмента при L- и RL-типах кровоснабжения (табл. 2). Когда при МР-ангиографии артерию IV сегмента не могли визуализировать (n = 6; 10%), при КТ-ангиографии был определен L-тип кровоснабжения IV сегмента. В 5 наблюдениях R-тип, выявленный при МР-ангиографии, был отнесен к RL-типу при КТ-ангиографии.

Таблица 2

Сравнение данных МСКТ и МРТ в определении варианта артериального кровоснабжения IV сегмента печени (n = 60)

Тип АК IV сегмента	L-тип	R-тип	LR-тип	Атипичный	Не определен
МСКТ	30	20	9	1	0
МРТ	24	25	4	1	6

Проанализировав данные МРТ- и КТ-портнографии у 54 доноров (90% при n = 60), была отмечена бифуркация ствола ВВ с ранним делением правой ВВ у 23 доноров (44,5% при n = 54). В 4 наблюдениях (6,6%) определили трифуркацию ВВ, или тип В. Тип С и тип D отмечали у 2 доноров (3,3%) (рис. 5). Все варианты деления ствола воротной вены полностью совпадали с данными МСКТ-портнографии.

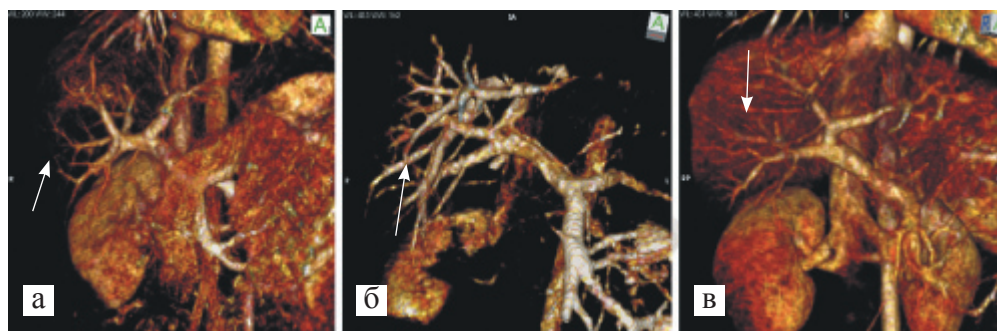


Рис. 5. Варианты деления ствола воротной вены, по данным МРТ: а) бифуркация ВВ; б) трифуркация ВВ; в) транспозиция передней ветви правой ВВ

При МР-венографии три основные печеночные вены, отдельно впадающие в НПВ, были определены в 25 (41,7% при n = 60) наблюдениях, что совпадало с данными МСКТ. Впадение ЛВП и СВП общим стволом в НПВ

отмечено в 34 (56,6%) наблюдениях. Визуализация верхней и нижней правых печеночных вен, отдельно впадающих в НПВ на разных уровнях, была выявлена, по данным МР-венографии, в одном наблюдении (1,6%). Гемодинамически значимые дополнительные венозные коммуниканты (диаметром более 5 мм) отмечены в 9 случаях (15%): от V сегмента – 2 (3,3%), от VI сегмента – 3 (5,5%), от VIII сегмента 4 (6,6%). Визуализация венозного оттока от левой доли печени по данным МР-венографии, так же как и при МСКТ, представлена двумя основными вариантами: одна ЛВП, самостоятельно впадающая в НПВ ($n = 26$; 43,3%); впадение ЛВП и СВП общим стволом в НПВ ($n = 34$; 56,6%) (рис. 6).

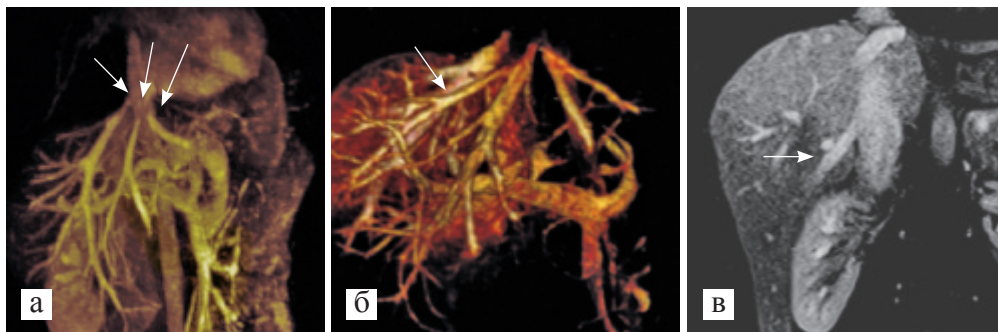


Рис. 6. Варианты впадения собственных вен печени, по данным МРТ: а) три основных ствола вен печени, впадающих в НПВ; б) добавочная вена VIII сегмента; в) добавочная вена VI сегмента

Таким образом, визуализация артерий печени, и особенно артерии IV сегмента, выше при КТ-ангиографии, визуализация ветвей собственных вен печени и воротной вены равнозначны при МСКТ и МРТ.

Из 140 обследованных потенциальных родственных доноров операция по забору фрагмента печени была проведена у 108 (77%) пациентов. Резекция с целью получения в качестве трансплантата левого латерального бисегмента печени выполнена у 53 (50%) доноров, резекция ПД – у 48 (44%) доноров и резекция ЛД – у 7 (6%) доноров. Выбор способа резекции печени определяется антропометрическими требованиями реципиента.

У 34 доноров ПД печени (71% при $n = 48$) единственным источником кровоснабжения правой доли была определена СПА из бассейна чревного ствола, что, по данным МСКТ-ангиографии, соответствовало I ($n = 30$), II ($n = 3$) и V ($n = 1$) типам АКП по N. Michels. Изолированное кровоснабжение ПД из ВБА было выявлено у 10 доноров (21%), что соответствовало III ($n = 8$) и VIII ($n = 2$) типам АКП. В одном случае (2%) от ВБА отмечали отхождение ОПА с дальнейшим ее делением на ЛПА и ППА (тип IX). У 1 (2%) донора ППА отходила непосредственно от чревного

ствола отдельным сосудом (тип XI). Наличие добавочных ППА от ВБА, при наличии основного источника кровоснабжения от СПА, было отмечено у 2 доноров (4%) и соответствовало IV и VI типам АКП.

У 60 доноров (55,5% при $n = 108$) в качестве трансплантата был получен левый латеральный бисегмент печени или ее левая доля. Исследование артериального кровоснабжения в этой группе показало, что у 48 (80%) доноров основным источником притока крови, без наличия добавочных источников кровоснабжения, является СПА, что, по данным КТ-ангиографии, соответствовало I ($n = 39$), III ($n = 7$) и VI ($n = 2$) типам АКП. Наличие добавочной ЛПА от ЛЖА при основном источнике кровоснабжения от ОПА определено у 3 (5%) доноров (тип V). У 1 (2%) донора диагностировано отсутствие ствола левой долевой артерии (тип XI). Замещающая ЛПА от ЛЖА была определена в 8 случаях (13%) и являлась единственным источником кровоснабжения (тип II).

По КТ-ангиографии варианты основного источника кровоснабжения резецируемого фрагмента печени были определены в 100%. Сопоставление дооперационных и интраоперационных данных артериального кровотока выявило расхождение в определении варианта кровоснабжения IV сегмента. На основании интраоперационных данных смешанный тип кровоснабжения IV сегмента был определен в 14 наблюдениях, включая 3 доноров, которым, по данным КТ-ангиографии, был определен правосторонний тип. В 2 наблюдениях неправильно определен правосторонний тип кровоснабжения IV сегмента, который интраоперационно был расценен как левосторонний. Из 5 случаев, при которых вариант кровоснабжения IV сегмента не был определен, интраоперационно у 3 доноров был выявлен левосторонний, у 2 доноров – правосторонний тип (рис. 7).

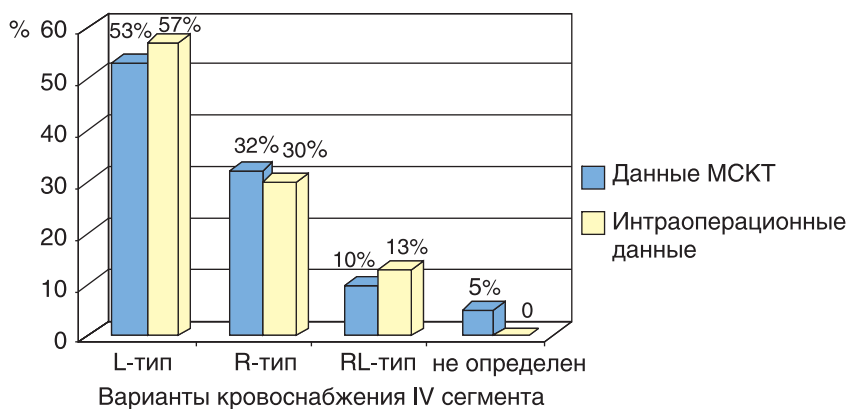


Рис. 7. Сравнение данных МСКТ-ангиографии с интраоперационными данными в определении варианта кровоснабжения IV сегмента печени, % ($n = 108$)

У 102 (94% при n = 108) состоявшихся доноров фрагментов печени, по данным КТ-портографии, был выявлен тип А ветвления ВВ. При этом у 10 доноров (9%), которым планировали выполнить резекцию правой доли печени, по данным КТ-ангиографии, длина одноименной ВВ была менее 15 мм. В процессе операции только у 7 (6%) доноров это было подтверждено. Трифуркация ВВ, по данным КТ-портографии, была диагностирована у 3 (3%) доноров правой доли печени. Только в одном наблюдении (1%) это было подтверждено.

Из 48 (44% при n = 108) доноров, у которых была произведена правосторонняя гемигепатэктомия, у 47 доноров (98%, при n = 48) было определено наличие единичного ствола ПВП, впадающей в НПВ, при этом у 12 доноров (25,5% при n = 47) отмечена дополнительная вена VIII сегмента диаметром более 5 мм, сливающаяся с СВП; у 5 доноров (10% при n = 47) были определены дополнительные печеночные вены от V или VI сегментов диаметром более 5 мм; у 1 донора (2%) выявлены 2 правые печеночные вены – верхняя и нижняя, самостоятельно впадающие в НПВ на разных уровнях. Гипердиагностика гемодинамической значимости добавочных вен печени была выявлена в 5 (29,5%) из 17 наблюдений.

У доноров ЛД (n = 7) и латерального бисегмента (n = 53) венозный отток от левой доли был представлен следующими вариантами: I – раздельное впадение СВП и ЛВП в НПВ (n = 22; 36,5%), II – впадение ЛВП и СВП общим стволом в НПВ (n = 38; 63%). При сопоставлении с интраоперационными данными несовпадения зарегистрированы только в 3 случаях (5% при n = 60), когда дооперационно был определен II вариант венозной анатомии, тогда как при операции было выявлено близкое, но раздельное впадение СВП и ЛВП в НПВ.

Диагностическая информативность МСКТ в определении сосудистой анатомии печени представлена в табл. 3.

Таблица 3

Диагностическая информативность МСКТ-ангиографии в выявлении типа АКП IV сегмента, типа деления ВВ, определении гемодинамической значимости вен печени, %

	Тип АК IV сегмента печени			Вариант деления ствола ВВ			Гемодинамически значимые вены печени
	L-тип	R-тип	RL-тип	A (ПВВ >15 мм)	A (ПВВ <15 мм)	B	
Чувствительность	92	100	78,5	87,5	100	100	100
Специфичность	100	95	100	100	93	96	87,8
Точность	95,5	97,3	97,3	90,5	94	96	90

При получении печеночного трансплантата одной из важных задач является сохранение его желчевыделительной системы и обеспечение условий для успешной билиарной реконструкции на этапе имплантации у реципиента. Данные МР-холангиографии были оценены на основании 40 (66,6% при $n = 60$) прооперированных доноров. Резекции с целью получения в качестве трансплантата левого латерального бисегмента выполнены у 20 доноров (50%), резекция ПД – у 19 доноров (47,5%), резекция ЛД – у 1 донора (2,5%). I тип слияния желчных протоков предполагает получение трансплантата правой доли с единым устьем ($n = 5$, 62,5%). Получение единого устья желчных протоков трансплантата при типе II ($n = 3$, 37,5%) объясняется сохранением единой выстилки двух рядом расположенных бисегментарных протоков трансплантата.

Получение трансплантата ПД с двумя устьями желчных протоков при I типе ($n = 2$, 25%) основано на сочетании наличия короткого (менее 5 мм) ПДП и варианта впадения протока IV сегмента в ПДП. Тип II (37,5%), тип III (12,5%) и тип IV (25%) предполагали на дооперационном этапе формирование двух устьев желчных протоков трансплантата. Получение трансплантата с тремя устьями желчных протоков было отмечено при раздельном впадении трех протоков правой доли в ОПП на различном расстоянии (тип V).

Из 20 состоявшихся доноров ЛД и латерального бисегмента на дооперационном этапе только в 13 наблюдениях (65% при $n = 20$) удалось достоверно определить вариант дренирования протока IV сегмента. Трансплантаты с единым устьем были получены у 9 (45% при $n = 20$) доноров с вариантом впадения L1 ($n = 7$, 78%) и L2 ($n = 2$, 22%). Трансплантаты латерального бисегмента с двумя устьями желчных протоков получены у 4 доноров (31%, при $n = 13$).

Таким образом, изучение вариантной анатомии сосудистой и билиарной архитектоники печени у родственных доноров является неотъемлемой частью их дооперационного обследования.

ВЫВОДЫ

1. Разработан экспертный метод оценки ангиоархитектоники, позволяющий оценить анатомические резервы печени для прижизненного донорства ее фрагмента, основанный на мультиспиральной компьютерной томографии (точность до 100%), и магнитно-резонансной томографии (точность до 93%).

2. Трехмерная реконструкция изображений является неотъемлемой частью алгоритма обследования потенциальных доноров фрагментов печени, что является определяющим в стратегии и тактики хирургического вмешательства при выполнении резекции фрагментов печени у родственного донора.

3. МР-холангиография с трехмерной реконструкцией изображений у родственных доноров позволяет в 100% случаев оценить тип формирования общего печеночного протока и определить хирургическую стратегию его разделения на два автономных фрагмента в ходе резекции паренхимы в 85% наблюдениях. Выявленные варианты формирования долевых желчных протоков и методика их визуализации позволяют прогнозировать количество устьев и способ билиарной реконструкции у реципиентов при имплантации левого латерального бисегмента, левой доли и при ортотопической пересадке правой доли.

4. Сравнительный анализ результатов комплексной диагностики и интраоперационных данных показал высокую точность МСКТ в исходной оценке ангиоархитектоники печени у родственных доноров: до 97% – артериального русла, до 96% – анатомии воротной вены, до 90% – структуры венозного оттока.

5. Проведенные исследования позволили сформировать оптимальный протокол дооперационной оценки анатомического ресурса печени для прижизненного донорства ее фрагментов: обязательное сочетание МР-холангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии при родственном донорстве левого бисегмента и левой доли печени; при донорстве правой доли печени – магнитно-резонансная томография, включающая ангиографию и холангиографию по типу «два в одном».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм обследования потенциальных доноров фрагментов печени должен включать мультиспиральную компьютерную и магнитно-резонансную томографию для исследования сосудистой и билиарной анатомии печени родственного донора.

2. Мультиспиральная компьютерная томография имеет преимущества в наиболее детализированном изучении строения артериального русла печени. Учитывая лучшую визуализацию при МСКТ артерий левой доли и особенно добавочных артерий и артерии IV сегмента, донорам, которым планируется выполнение резекции левой доли или латерального бисегмента печени, необходимо проводить мультиспиральную компьютерную томографию для точного определения варианта артериального кровоснабжения IV сегмента в сочетании с МР-холангиографией для параллельной оценки билиарного строения.

3. Для оценки «анатомической пригодности» родственных доноров правой доли печени магнитно-резонансная томография с проведением МР-ангиографии и получением артериальной, портальной и венозной фазы в сочетании с МР-холангиографией является достаточной для анализа ангиоархитектоники печени и ее билиарной анатомии.

4. При планировании резекции правой доли следует обратить внимание на точность диагностики двойного артериального кровоснабжения печени, наличие правостороннего типа кровоснабжения IV сегмента, трифуркации ствола воротной вены и дополнительных гемодинамически значимых (более 5 мм) вен правой доли. При планировании донорства левого латерального бисегмента печени следует детализировать анатомические особенности раздельного впадения печеночных вен II и III сегментов, а также вариантов слияния срединной и левой печеночной вены с образованием единого ствола в месте впадения в нижнюю полую вену. Точность диагностики этих структурных особенностей кардинально влияет на выбор стратегии резекций фрагментов печени у родственных доноров, тем самым обеспечивает безопасность для жизни донора и реципиента.

5. Применение комплексной оценки билиарной и сосудистой анатомии печени у родственных доноров позволяет выбрать оптимальную плоскость резекции печени с целью получения двух фрагментов печени, отвечающих критериям целого органа, т. е. имеющих автономные системы артериального и портального кровоснабжения, венозного и желчного оттока.

6. При планировании резекции левого латерального бисегмента печени у родственного донора необходимо определить уровень дренирования протока IV сегмента относительно желчных протоков II и III сегментов. Впадение его в проток III сегмента ограничивает возможность донорства левого латерального бисегмента печени. При планировании резекции правой доли печени следует по возможности исключить доноров с раздельным впадением правого переднего и правого заднего секторальных протоков на значительном расстоянии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Ховрин В.В., Камалов Ю.Р., Ким Э.Ф., Филин А.В., Гаврилов А.В., Архипов И.В., Ятченко А.М.* Первый опыт применения отечественной рабочей станции MULTIVOX 2D/3D для оценки ангиоархитектоники печени у потенциальных родственных доноров фрагментов печени // Медицинская визуализация, специальный выпуск. Материалы III Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2009». – 2009. – С. 448–449.
2. *Ким С.Ю., Ким Э.Ф., Ховрин В.В., Камалов Ю.Р.* Сравнение данных магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной ангиографии в оценке ангиоархитектоники печени у потенциальных живых доноров фрагментов печени // Медицинская визуализация, специальный выпуск. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010». – 2010. – С. 107–108.
3. *Ким С.Ю., Ховрин В.В., Диковицкая Н.А., Семенов А.В.* МР-холангиография в исследовании строения внутривенных желчных протоков у потенциальных доноров фрагментов печени // Медицинская визуализация, специ-

- альный выпуск. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010». – 2010. – С. 108–109.
4. *Ким С.Ю., Бриндар Н.Г., Ким Э.Ф., Матинян Н.Г., Камалов Ю.Р.* Варианты артериального кровоснабжения IV сегмента печени у потенциальных доноров фрагментов печени по данным МСКТ-ангиографии // Медицинская визуализация, специальный выпуск. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010». – 2010. – С. 200–201.
 5. *Ким С.Ю., Семенов А.В., Ховрин В.В.* Роль магнитно-резонансной и мульти-спиральной компьютерной томографии в оценке гепатобилиарной анатомии у потенциальных доноров фрагментов печени // Симпозиум с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике». – 2010. – С. 43–44.
 6. *Ховрин В.В., Ким С.Ю., Ким Э.Ф., Калмыкова Ю.А.* Значение вариантов артериального кровообращения печени при планировании объема резекции // Сборник тезисов. I съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири» – Новосибирск. – 2010. – С. 58–59.
 7. *Ховрин В.В., Ким С.Ю., Ким Э.Ф., Семенов А.В.* Оценка вариантной сосудистой анатомии у потенциальных живых доноров фрагмента печени по данным магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2010. – № 5. – С. 37–43.
 8. *Ховрин В.В., Семенов А.В., Ким С.Ю., Ким Э.Ф.* Предоперационная оценка строения желчных путей у живых доноров фрагмента печени по данным МР-холангиографии // Вестник муниципального здравоохранения. – 2010. – Т. 5. – № 11. Сборник тезисов II съезда лучевых диагностов Южного федерального округа. – С. 72.
 9. *Ховрин В.В., Ким С.Ю., Ким Э.Ф., Бурмистров Д.С.* Магнитно-резонансная томография в оценке вариантной сосудистой анатомии у потенциальных живых доноров фрагмента печени // Вестник муниципального здравоохранения. – 2010. – Т. 5. – № 11. Сборник тезисов II съезда лучевых диагностов Южного федерального округа. – С. 72–73.
 10. *Сандриков В.А., Семенов А.В., Ховрин В.В., Ким С.Ю., Бурмистров Д.С., Коротеева Н.А., Богданов-Березовский А.А.* Возможности МР-холангиографии в предоперационной оценке вариантного строения желчных протоков фрагментов печени у живых доноров // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – № 4. – С. 57–64.

Логинов Игорь Валентинович

АНАЛИЗ ПРИЧИН ДЕФИЦИТА ДОНОРОВ ОРГАНОВ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург – 2011

Работа выполнена в ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель

доктор медицинских наук

Резник Олег Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Дефицит донорских органов является главным сдерживающим фактором в развитии трансплантологии, и причины его требуют тщательного изучения. Получение донорских органов является сложным видом медицинской деятельности и зависит от усилий, мотивации, образованности врачей разных специальностей. Дефицит донорских органов – общая проблема для всех стран, где представлена трансплантация, но имеется связь между уровнем развития общественных институтов и экономики стран и уровнем обеспеченности трансплантологической помощью населения этих стран [Sanner M., 1994; Maroudy D., 2004; El-Shoubaki H., 2006].

Количество эффективных доноров в различных странах и регионах мира является относительно постоянной величиной, а число реципиентов в листах ожидания на трансплантации неуклонно растет, усугубляя дефицит оказания трансплантационной помощи [Newsletter Transplant, 2009, 2010]. Основной причиной неудовлетворительного состояния посмертного донорства является несоответствие научного прогресса и вос-

приемчивости проблемы трупного донорства в человеческом сознании, отношения общественности к вопросам посмертного донорства [Cantarovich F., 2007]. Наглядной иллюстрацией служат сообщения об отношении медицинского персонала к проблеме донорства, об отношении к волеизъявлению личности к донорству органов после смерти [Gross T., et al., 2000; Squifflet, J.P., 2004; Czerwinski J., et al., 2006; Lundell M., et al., 2006; Тарабарко Н.В., Фомичева Е.В., 2006].

Согласно литературным данным, причины необходимо разделить на частные и общие. К общим причинам дефицита донорских органов относятся особенности систем здравоохранения [Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., 2006; Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С., 2011], проблемы соответствующей организации донорского процесса [Warren J., 2007], а наиболее важными представляются проблемы этического свойства [Van Norman G.A., 2005]. К частным причинам относятся особенности оказания экстренной помощи в разных странах, так, указывается неуклонное снижение доли доноров со смертью мозга, погибших от ЧМТ, в странах Евросоюза, с 43 до 35% [Moers S., 2007], распределения донорских органов [Wolf R.A., et al., 2007], в практике оценки качества донорского материала [Cho W., 2007]. Суммируя данные о причинах кризиса в органном донорстве, следует акцентировать внимание на следующем аспекте – в основе процесса получения донорских органов заложена возможность конфликта между правами личности и общества, что иллюстрируется несколькими обзорами [Lawson A., 2006], ключевым же моментом на нынешнем этапе развития трансплантологии является отношение общественности к посмертному донорству органов. Обобщая, некоторые авторы выделяют главными следующие проблемы [Cantarovich F., 2005]: 1) недостаток знаний; 2) неверие в концепцию смерти мозга; 3) недоверие к медицине; 4) негативное влияние масс-медиа; 5) недостаточно выраженное отношение к донорству со стороны представителей различных конфессий.

Дефицит посмертных доноров органов актуален и в Российской Федерации [Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С., 2011]. Причины дефицита донорских органов кроются прежде всего в неспособности большей части общества принять концепцию посмертного донорства как неотъемлемой части жизни индивидуума [Cantarovich F., 2005]. Выяснилось, что пересадка органов – дело не только самих трансплантологов, но и всего медицинского сообщества и широкой общественности. Органное донорство оказалось проблемой, имеющей самостоятельное медицинское и социальное значение, зависящей от общественного согласия вокруг проблемы посмертного донорства органов. Действительно, для трансплантологии решающими являются следующие факторы: готовность общества в целом и медицинского сообщества к приятию проблемы посмертного донорства, как и необходимость экстренного принятия ре-

шения и экстренной эксплантации после констатации смерти, что напрямую зависит от уровня организации [Rozenhal R.L., 2006].

Цель исследования

Определение основных причин дефицита доноров органов и разработка мер по его преодолению.

Задачи исследования

1. Провести анализ основных показателей органного донорства и изучить структуру потенциальных и эффективных доноров в Санкт-Петербурге в период с 2006-го по 2009 год включительно, изучить структуру смертности от травм и заболеваний центральной нервной системы за тот же период, показать зависимость показателей донорства от нозологии диагнозов заболеваний умерших.
2. Показать оснащенность и основные характеристики стационаров, влияющие на работу по предоставлению посмертных органных доноров и установить связь этих показателей с количеством доноров с учетом причины смерти (травмы или заболевания центральной нервной системы).
3. Изучить уровень осведомленности врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей-неврологов и среднего медицинского персонала в вопросах посмертного донорства органов, показать влияние обучающих программ на уровень донорства органов.
4. Обосновать и ввести основные определения и понятия донорского процесса, показать его стадийность. Разработать и внедрить метрические критерии эффективности органного донорства и оценки донорского потенциала стационаров.
5. Провести медико-экономический анализ работ по трансплантационной координации (предоставлению эффективного донора).
6. Обосновать необходимость выделения органного донорства в самостоятельный вид медицинской деятельности.

Научная новизна

В выполненной работе впервые проводится комплексный анализ причин дефицита донорских органов. Результатом исследования стало выявление экономических, образовательных и организационных проблем, не связанных напрямую с организацией трансплантационной помощи, однако влияющих на эффективность выполнения трансплантаций. Показана этапность донорского процесса, даны определения донорского процесса, показана зависимость эффективности каждого из этапов от различных категорий врачей. Впервые разработаны основные понятия и критерии эффективности работы донорских стационаров, предложены принципы и алгоритм проведения аудита смертности пациентов от тяжелых черепно-

мозговых травм и нарушений кровообращения головного мозга в «донорских» стационарах, предложены метрические коэффициенты для проведения донорского аудита.

Предложены новые принципы работы регионального и госпитального трансплантационных координаторов, определены их функциональные обязанности. Впервые дано обоснование необходимости выделения работ по донорству, выполняемых стационаром, в отдельный вид медицинской деятельности; проведен их медико-экономический анализ и предложен механизм введения дополнительного финансирования предоставления посмертного донора органов.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования могут быть внедрены в клиническую практику работы всех многопрофильных стационаров экстренной медицинской помощи нейрохирургического и неврологического профиля Санкт-Петербурга. Предложенные в исследовании методики изучения мнения врачей и проведения донорского аудита могут быть внедрены в практику работы донорских подразделений и быть рекомендованы к применению всеми специалистами, занятыми в организации и исполнении работ по органному донорству для определения основных факторов, препятствующих эффективному донорству и для определения донорского потенциала стационара, города, региона. Разработанные алгоритмы трансплантационной координации и функциональные обязанности трансплантационных координаторов разных уровней могут быть рекомендованы для закрепления при формировании ведомственных распоряжений различных уровней (регионального, федерального) и при разработке порядка, регламентирующего выполнение работ по донорству. Рекомендации по медико-экономическому обеспечению донорского процесса могут быть использованы при подготовке решений о формировании единой национальной системы донорства.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными причинами дефицита донорских органов являются достигнутые успехи в лечении тяжелой черепно-мозговой травмы и высокий уровень смертности пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга вне отделений реанимации и интенсивной терапии. Другими причинами являются также низкий уровень осведомленности в вопросах органного донорства среди неврологов и отсутствие условий для реализации многопрофильными стационарами медицинской деятельности по предоставлению посмертных доноров органов.
2. Организация донорского процесса и трансплантация органов – различные виды медицинской деятельности, осуществляются разными категориями врачей, в разных условиях. Органное донорство являет-

- ся самостоятельным видом медицинской деятельности, исполняемым главным образом персоналом многопрофильного стационара.
3. Потенциал органного донорства многопрофильного стационара определяется донорским аудитом, т. е. контролем госпитальной смертности и учетом «потерь» доноров на всех этапах процесса, с помощью разработанных метрических показателей.
 4. Необходимым условием сокращения дефицита донорских органов является введение оплаты работ стационаров по предоставлению донора, по примеру оказания высокотехнологичной или специализированной медицинской помощи, с реализацией такой оплаты через единую систему донорства, функционально объединяющую стационары, оказывающие экстренную медицинскую помощь, на основе принципов госпитальной и региональной трансплантационной координации.

Реализация результатов работы

Основные результаты исследования внедрены в практическую деятельность работы госпитальных трансплантационных координаторов городских стационаров С.-Петербурга по обеспечению комплекса мероприятий по донорству, в работу отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» и в деятельность отдела координации органного донорства ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова».

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены: на 1-м региональном консультативном совещании по вопросам трансплантации органов и тканей в новых независимых государствах и центральноазиатских республиках, Любляна, Словения, 31 августа – 2 сентября 2006 г.; на 4-м съезде Европейского общества трансплантационных координаторов, Вроцлав, Польша, 2006 г.; на научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантации печени и органного донорства», Санкт-Петербург, 1–2 июня 2007 г.; на 13-м конгрессе Европейского общества трансплантологов, Прага, 2–5 октября 2007 г.; на мастер-классе по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии, Санкт-Петербург, 24–26 апреля 2008 г.; на 5-м съезде Европейского общества трансплантационных координаторов, Рига, Латвия, 3–5 октября 2008 г.; на IV Всероссийском съезде трансплантологов, Москва, 9–10 ноября 2008 г.; на Московской областной научно-практической конференции «Организационные, юридические и клинические аспекты органного донорства», Москва, 29–30 января 2009 г.; на региональной научно-практической конференции «Правовые, организационные и клинические аспекты органного донорства и трансплантации органов», Екатеринбург, 27–28 марта 2009 г.; на II Всероссийской конференции «Донорство органов – ключе-

вая проблема трансплантологии», Москва, 19–20 мая 2009 г.; на Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии», Калининград, 28–29 мая 2009 г.; на 6-м съезде Европейского общества трансплантационных координаторов, Берлин, Германия, 4–7 октября 2009 г.; на научно-практической конференции Сибирского федерального округа «Донорство органов – системообразующий фактор трансплантологической помощи», Новосибирск, 13–14 ноября 2009 г.; на V съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России, Санкт-Петербург, 16–18 ноября 2009 г.; на научно-практической конференции ЦФО РФ «Актуальные вопросы заместительной почечной терапии, гемафереза и трансплантационной координации», Москва, МОНИКИ, 9–11 июня 2010 г.; на V Всероссийском съезде трансплантологов, Москва, 8–10 октября 2010 г.; на IV нейрошколе по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии, Санкт-Петербург, 27–29 апреля 2011 г.; на III Всероссийской конференции «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», Москва, 30–31 мая 2011 г., на I–VI школах Ассоциации трансплантационных координаторов, Санкт-Петербург, 2006–2011 годы; на VI съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России, Санкт-Петербург, 12–14 сентября 2011 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 – в иностранных журналах.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в сборе, обработке и анализе научного материала для диссертационной работы, в разработке основных определений органного донорства, проведении медико-экономического анализа работ по донорству.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 150 страницах компьютерного набора и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, включающего 138 источников – 24 отечественных и 114 иностранных авторов, содержит 26 таблиц, 27 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика и структура данных исследования

Для достижения цели диссертационного исследования был выполнен анализ основных показателей органного донорства в Санкт-Петербурге в

период с 2006-го по 2009 год, изучена структура смертности от травм и заболеваний центральной нервной системы за тот же период.

Изучены и проанализированы 169 историй болезни и посмертных донорских карт эффективных доноров, 83 из которых стали асистолическими донорами и 86 – донорами с установленным диагнозом смерти головного мозга, за период с 2006-го по 2009 год включительно. Изучены следующие статистические данные:

- ежемесячные и ежегодные отчеты Бюро судебно-медицинской экспертизы о количестве умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы в первые семь суток госпитализации в стационарах Санкт-Петербурга в возрасте от 18 до 65 лет, в период с 2006-го по 2009 год, всего 1180 наблюдений;
- ежедневные отчеты Центра органного донорства о возможных донорах, наблюдавшихся службой органного донорства Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2006-го по 2009 год, всего 846 случаев;
- данные, предоставленные отделами медицинской статистики СПб ГУЗ «Городская Александровская больница», СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница», СПб ГУЗ «Городская больница № 26», СПб ГУЗ «Городская больница Святой преподобной мученицы Елизаветы» и ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» о количестве поступивших и умерших от травм и заболеваний центральной нервной системы за период с 2006-го по 2009 год.

Были изучены показатели данных отчетов Медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) и Медицинского информационного центра территориального фонда обязательного медицинского страхования (МИЦ) о случаях госпитального лечения в стационарах Санкт-Петербурга различной ведомственной подчиненности за 2006 – 2009 годы. Использование базы данных МИЦ основывается на том, что информация о всех случаях госпитализации в рамках базовой программы с указанием причины госпитализации, профиля заболевания в соответствии с МКБ 10, направившего учреждения, порядка госпитализации, поступает в МИЦ. Изучены и проанализированы техническая оснащенность и кадровый потенциал пяти основных стационаров Санкт-Петербурга, оказывающих круглосуточную экстренную нейрохирургическую помощь, в контексте посмертного органного донорства.

Критерии оценки эффективных доноров

В работе использованы результаты исследования данных о 169 эффективных посмертных донорах в Санкт-Петербурге за период с 2006-го по 2009 год. Проанализированы стационарные истории болезни доноров, умерших в отделениях реанимации и интенсивной терапии лечебных учреждений, в которых производились операции эксплантации, а также до-

норские карты Центра органного донорства Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Оценка результатов проводилась по следующим критериям: пол, возраст, основное заболевание или травма, послужившие причиной смерти, вид операции эксплантации, количество изъятых органов.

У 86 эффективных доноров операции эксплантации донорских органов были выполнены после констатации смерти на основании установленного диагноза смерти головного мозга, проведенного в соответствии с «Инструкцией по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (утверждена приказом МЗ РФ и РАМН № 460 от 20.12.2001 г. и зарегистрирована Министерством юстиции РФ за № 3170 от 17.01.2002 г.). У 83 эффективных доноров (асистолические) операции эксплантации только донорских почек были выполнены после констатации биологической смерти. Оперативное вмешательство осуществлялось по методике с отмывкой и консервацией почек *in situ* при помощи двухбаллонного трехпросветного катетера DBTL (double balloon three luminal). Все операции по эксплантации донорских органов были выполнены бригадой Центра органного и тканевого донорства Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Оценка демографических показателей

Исследовались данные, представленные в ежемесячных и сводных ежегодных отчетах Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) г. Санкт-Петербурга о количестве умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы в первые семь суток госпитализации в стационарах города в возрасте от 18 до 65 лет, в период с 2006-го по 2009 год. Это были погибшие от изолированных травм ЦНС, без сопутствующей патологии и сочетанных травм, и рассматривались нами в качестве возможных доноров органов. Анализ проводился по следующим критериям: пол, возраст, динамика по годам.

Учет данных о количестве погибших от черепно-мозговых травм ведется с 2004 года в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга № 238-р от 19.07.2004 г. «О совершенствовании организации органного донорства в стационарах Санкт-Петербурга».

Оценка показателей донорских стационаров

С учетом цели и задач исследования был проведен подробный анализ оснащенности и кадрового ресурса основных донорских стационаров Санкт-Петербурга. В исследование вошли пять городских больниц, оказывающих круглосуточную экстренную неврологическую и нейрохирургическую помощь: СПб ГУЗ «Городская Александровская больница» (ГБ № 17), СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница» (ГБ № 16), СПб

ГУЗ «Городская больница № 26» (ГБ № 26), СПб ГУЗ «Городская больница Святой преподобной мученицы Елизаветы» (ГБ № 3), ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (НИИ СП). Проанализированы следующие характеристики: общее количество коек (мощность), количество пролеченных больных в год, количество клинических и диагностических отделений, количество неврологических коек, количество нейрохирургических коек, количество реанимационных коек, количество нейрореанимационных коек, количество анестезиологов-реаниматологов, количество неврологов, наличие или отсутствие ПИТ в неврологических отделениях, оснащенность реанимационного отделения.

Изучение уровня осведомленности медицинского персонала стационаров об органном донорстве

Было произведено комплексное изучение знаний и отношения медицинского персонала, оказывающего экстренную круглосуточную реаниматологическую и консультативную помощь пациентам с тяжелыми повреждениями и заболеваниями головного мозга в вопросах посмертного органного донорства путем анонимного анкетирования. В исследовании приняли участие 70 неврологов, 105 анестезиологов-реаниматологов и 118 медицинских сестер отделений реанимации, всего 293 человека.

Статистическая обработка данных

При проведении анализа историй болезни и донорских карт эффективных доноров, умерших в реанимационных отделениях городских стационаров, проводилась регистрация первичных данных. Пакет прикладных программ Excel, являющийся офисным приложением операционной системы Windows, обеспечил сбор, накопление, хранение и первичную сортировку данных исследования. Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, а именно его модулей «Анализ данных», «Мастер диаграмм» и пакета прикладных программ по статистической обработке данных Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ основных характеристик органного донорства Санкт-Петербурга

В основу анализа положены результаты изучения историй болезни и донорских карт эффективных доноров, данные собственных наблюдений возможных и потенциальных доноров за период с 2006-го по 2009 год. Донорская служба в Санкт-Петербурге представлена Центром органно-

го и тканевого донорства Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, которая осуществляет свою профессиональную деятельность в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

В 2004 году количество эффективных доноров на 1 млн населения в Санкт-Петербурге составляло 2,7, в 2008–2009 годах эта цифра выросла до 10,2 донора на 1 млн населения, однако признать удовлетворительным такой уровень донорства довольно трудно. Необходимо отметить не только количественное увеличение, но и качественные изменения в донорстве, увеличилось число доноров с установленным диагнозом «смерть мозга», в 2008 году они составили 59,6% от эффективных доноров, в 2009-м – 53,2%, по сравнению с 25% в 2004 и 43,3% в 2006 годах. Возрастание частоты постановки диагноза смерти мозга у доноров привело и к возможности увеличения мультиорганных изъятий, по сравнению с 2006 годом (8 МОД) в 2008 году выполнена 21 мультиорганная эксплантация, что составило 75% от доноров со смертью мозга и 45% от эффективных доноров, в 2009 году также 21 операция, 84% от доноров со смертью мозга и 45% от эффективных доноров (см. рис. 1).

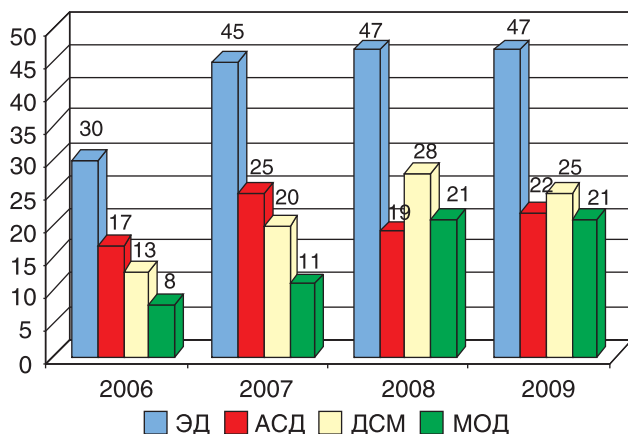


Рис. 1. Структура донорства в Санкт-Петербурге за период 2006–2009 гг. (ЭД – эффективные доноры, АСД – асистолические доноры, ДСМ – доноры с установленным диагнозом «смерть головного мозга», МОД – мультиорганные доноры)

Доля асистолических доноров с каждым годом постепенно снижается, в 2006 году она составляла 57% от эффективных доноров, а в 2009 году – уже 47%.

Основные характеристики показателей посмертного органного донорства в Санкт-Петербурге за 2006–2009 годы приведены в табл. 1–3.

Таблица 1

Донорская активность в Санкт-Петербурге за 2006–2009 гг.

Год	Население (млн чел.)	ЭД/млн нас./год	Количество трансплантаций/млн нас./год
2006	4,5	6,7	15,3
2007	4,57	9,8	19,0
2008	4,57	10,2	24,7
2009	4,6	10,2	23,5

Таблица 2

Структура посмертного органного донорства в Санкт-Петербурге за 2006–2009 гг.

Категория донора	2006	2007	2008	2009
Эффективные доноры (ЭД)	30	45	47	47
Доноры с констатированной смертью мозга (% от ЭД)	13 (43,3%)	20 (44,4%)	28 (59,6%)	25 (53,2%)
Мультиорганные доноры (% от ЭД)	8 (26,7%)	11 (24,4%)	21 (44,7%)	21 (44,7%)

Таблица 3

Динамика посмертного донорства и основных видов трансплантации органов в Санкт-Петербурге за 2006–2009 гг.

Показатели	2006	2009
Население Санкт-Петербурга	4,5 млн	4,6 млн
Лист ожидания трансплантации почки	129	288
Лист ожидания трансплантации печени	15	36
Пересажено органов	57	98
Трансплантации почки/млн	11,3	18
Трансплантации печени/млн	1,1	2,8
Возможные доноры	356	401
Потенциальные доноры	204	221
Эффективные доноры	30	47
Количество изъятых органов на одного эффективного донора	2,3	2,38
Отказы СМЭ	15	28
Инфекции (ВИЧ, гепатиты, сифилис, туберкулез, сепсис)	36	51
Медицинские противопоказания	41	24
Парамедицинские противопоказания	30	15

За период с 2006-го по 2009 год включительно Центром органного донорства в Санкт-Петербурге выполнено 169 операций эксплантации донорских органов, 86 из которых были произведены у доноров с установленным диагнозом «смерть головного мозга», 61 из них – это мульт-

тиорганные изъятия, и 83 у асистолических доноров. Всего в результате этих операций изъято 398 различных органов: 1 сердце, 2 поджелудочные железы, 1 легкие, 56 печеней и 338 почек. Трансплантации изъятых донорских органов осуществлялись в различных трансплантационных центрах Москвы и Санкт-Петербурга: ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, ФГУ «РНЦР и ХТ Росмедтехнологий», ГУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», СПб ГУЗ «Городская больница № 31», СПб ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

Из общего количества эффективных доноров в Санкт-Петербурге за период с 2006-го по 2009 год 95 (56%) – это доноры, причиной смерти которых послужила тяжелая черепно-мозговая травма и 74 (44%) – доноры, причиной смерти у которых послужила различная сосудистая патология головного мозга (острые нарушения мозгового кровообращения, разрывы аневризм сосудов головного мозга, субарахноидальные и интравентрикулярные кровоизлияния). За последние 3 года (см. рис. 2) наблюдается увеличение количества доноров с сосудистой патологией, что связано, как ни парадоксально, с концентрацией таких пациентов в высокоспециализированных профильных стационарах и улучшением оказания им нейрохирургической и нейрореаниматологической помощи. Средний возраст эффективных доноров является относительно устойчивой ежегодной характеристикой и составил в 2006 году $39,9 \pm 1,83$ года, в 2007-м – $41,0 \pm 1,52$, в 2008-м – $42,1 \pm 1,90$ и в 2009-м – $44,2 \pm 1,58$ года. За последние 5 лет отмечается значительное снижение летальности от ЧМТ. Число же погибших от сосудистых заболеваний головного мозга остается ежегодно стабильно высоким. Эти изменения в нозологии умерших отражаются и в донорстве, что представлено на рис. 2, характеризующем увеличение числа доноров с сосудистой патологией головного мозга, ставшей причиной смерти, в 3,8 раза за последние четыре года и снижением количества доноров, причиной смерти которых послужила тяжелая черепно-мозговая травма.

Несмотря на существенное ежегодное количество возможных и потенциальных доноров органов (в среднем 295 ± 35 в год), количество эффективных доноров составляет в среднем $42,25 \pm 4,1$ в год. В период с 2006-го по 2009 год причины отказов от эксплантации оставались относительно устойчивой ежегодной характеристикой. 21% отказов от изъятия был обусловлен наличием у доноров инфекционных заболеваний, выявленных при серологическом обследовании (174 случая), в 16% – медицинские противопоказания (137 случаев), в 9% – отказ судебно-медицинских экспертов в изъятии (75 случаев) и в 9% – парамедицинские причины. Необходимо отметить, что в Санкт-Петербурге достигнуты определенные положительные тенденции в органном донорстве. Так, число эффек-

тивных доноров увеличилось с 30 в 2006 году до 47 в 2009 году. Однако уровень посмертного органного донорства в Санкт-Петербурге не является удовлетворительным (в 2006 году – 6,7, а в 2009 году – 10,2 донора на 1 млн населения). Основное место в структуре донорства занимают доноры, причиной смерти которых стали травмы ЦНС, и составляют за последние 4 года в среднем 60% от эффективных доноров и 11,2% от потенциальных доноров. В то время как доноры, причиной смерти которых являются сосудистые заболевания головного мозга, составляют в среднем 40% от эффективных доноров и 8,7% от потенциальных доноров. В соответствии с целью исследования предстояло изучить и проанализировать структуру и причины летальных исходов в донорской популяции Санкт-Петербурга с учетом влияния этих факторов на уровень эффективного донорства.

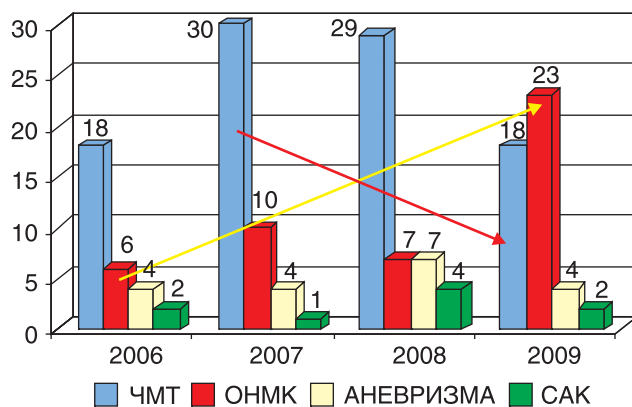


Рис. 2. Структура эффективного донорства по нозологии и увеличение числа доноров с сосудистой причиной смерти в 3,8 раза за четыре года (САК – субарахноидальное кровоизлияние, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ – черепно-мозговая травма)

Сравнительная характеристика демографических показателей и структуры донорской популяции Санкт-Петербурга

Численность населения Санкт-Петербурга на 31 декабря 2009 года составляла 4 600 276 человек. Число возможных доноров в Санкт-Петербурге в год составляет в среднем около 295 ± 35 (64,3/млн населения), если рассчитывать это количество от числа умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы. Важно отметить, что за последние 5 лет отмечается значительное снижение количества летальных исходов от ЧМТ, в 2006 году (по данным БСМЭ) эта цифра составила 354 человека, а в 2009 году уже 199 (рис. 3).

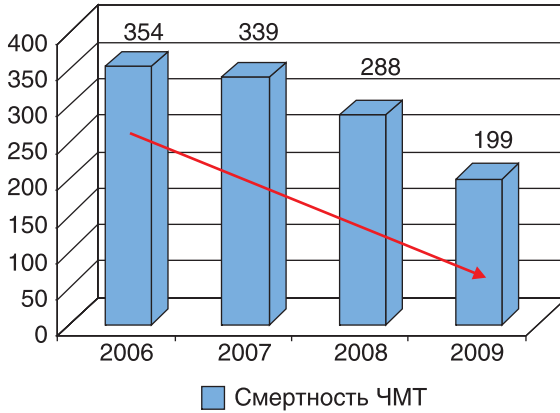


Рис. 3. Снижение количества умерших от тяжелой ЧМТ в Санкт-Петербурге за 2006–2009 гг.

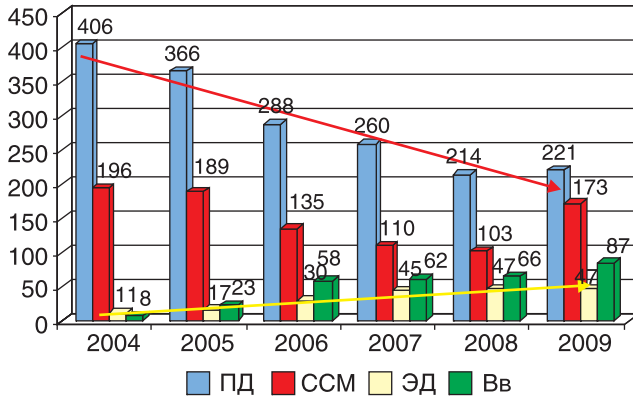


Рис. 4. Снижение смертности от ЧМТ и рост числа эффективных доноров (ПД – потенциальный донор, ССМ – досуточная смертность, Вв – число вызовов из стационаров, ЭД – эффективный донор)

Снижение в Санкт-Петербурге в последние три года смертности от черепно-мозговой травмы связано прежде всего с высоким профессиональным уровнем работающих в этой области, как нейрохирургов, так и анестезиологов-реаниматологов, вооруженных к тому же необходимыми знаниями по вопросам диагностики смерти мозга. Тем не менее такая тенденция, представленная на графике (см. рис. 4) сближающимися линиями, свидетельствует о том, что резервы для расширения пула доноров следует искать среди других категорий больных, и прежде всего среди пациентов, погибающих от сосудистой патологии головного мозга.

В то же время смертность от сосудистой патологии головного мозга остается высокой и продолжает расти. Данные на рис. 5 и в табл. 4 поз-

воляют заключить, что среди пациентов с нарушениями мозгового кровообращения высока смертность вне отделений реанимации и интенсивной терапии.

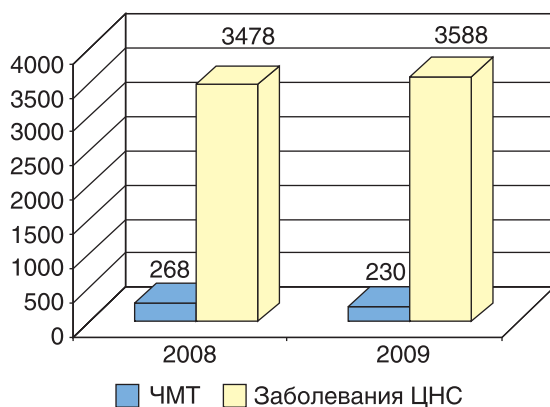


Рис. 5. Структура умерших от ЧМТ и заболеваний ЦНС в Санкт-Петербурге в 2008–2009 гг.

Таблица 4

Структура летальности в Санкт-Петербурге в 2009 году (данные МИАЦ)

Профиль коек	Поступило	Процент экстренности	Умерло
Всего	820580	69,9	22879
Реанимационные	29192	100	11488 (50%)
Общехирургические	72932	83,9	1164 (5,1%)
Нейрохирургические	20877	89,4	230 (1,1%)
Неврологические	45371	74,5	3588 (15,1%)
Терапевтические	28080	72,2	935 (4,1%)
Кардиологические	55153	90	977 (4,3%)
– для ОИМ	14422	92,2	425 (1,9%)
Пульмонологические	17109	88	601 (2,6%)

Необходимо отметить, что снижается количество погибших от тяжелой черепно-мозговой травмы (с 354 в 2006 году до 199 в 2009 году), причем каждый третий из них становится потенциальным донором органов, а каждый пятый – эффективным донором. Это означает, что ресурс доноров, причиной смерти которых стала черепно-мозговая травма, используется эффективно и дефицит доноров этой категории приближается к истинному. А в то же время количество погибших от сосудистых заболеваний головного мозга продолжает расти, составляя в среднем $3440,7 \pm 57,8$ (11,9% от общей городской летальности) в год, следовательно, основной неиспользуемый ресурс органного донорства в Санкт-Петербурге, как, вероятно, и во всей РФ, заключается в привлечении пула пациентов,

погибших от сосудистой патологии головного мозга, что соответствует данным мировой практики.

Анализ показателей донорских стационаров

Для достижения цели проводимого исследования был предпринят анализ оснащенности, кадрового ресурса и основных характеристик городских стационаров экстренной медицинской помощи. В Санкт-Петербурге основная экстренная круглосуточная неврологическая и нейрохирургическая помощь осуществляется на 85–90% пятью основными стационарами, которые обслуживают закрепленные за ними районы города. Сводные данные об их оснащенности и кадровом ресурсе приведены в табл. 5.

Таблица 5

Общая характеристика 5 основных городских стационаров Санкт-Петербурга

Общее количество коек	5222
Количество реанимационных коек (ИВЛ)	140
Количество нейрореанимационных коек (ИВЛ)	22
Количество неврологических коек	506
Количество реаниматологов	135
Количество неврологов	86
Количество ТК	11

В контексте данного исследования были выделены основные факторы, препятствующие, на наш взгляд, эффективному донорству органов от пациентов, погибших в стационарах Санкт-Петербурга от сосудистых заболеваний головного мозга. Выяснено, что общее число реанимационных коек в исследуемых стационарах составляет только 30% ($n = 162$) от необходимого числа (520), из них только 13% ($n = 22$) являются специализированными койками нейрореаниматологического профиля. Общее число реаниматологов (физические лица) в пяти анализируемых стационарах, оказывающих основную экстренную помощь, составляет всего 135 человек. 11 врачей (8,1%) из них являются трансплантационными координаторами, все они – анестезиологи-реаниматологи. Отсутствие трансплантационных координаторов среди врачей неврологов объясняется отсутствием реанимационных коек в отделениях неврологии. Таким образом, недостаточно эффективный уровень посмертного органного донорства от пациентов с сосудистыми заболеваниями ЦНС обусловлен высокими показателями внереанимационной смертности среди этого контингента больных.

Актуальность образовательных программ для медицинского персонала, занятого в донорстве

Было изучено отношение медицинского персонала городских стационаров, непосредственно оказывающего экстренную круглосуточную помощь

нейрохирургического и неврологического профиля, к посмертному органному донорству, а также проанализирована оценка знания этими категориями специалистов основных правовых и клинических аспектов донорства органов. Все опрошенные являются штатными сотрудниками отделений неврологии, анестезиологии и реанимации пяти основных стационаров Санкт-Петербурга, где сконцентрированы практически все пострадавшие от тяжелых травматических и сосудистых повреждений головного мозга.

При анализе данных, полученных при опросе, определяются противоречивые тенденции. Приведем анализ наиболее существенных. Так, среди неврологов почти 80% знают о существовании Закона о трансплантации и даже его положения. 59% неврологов знают об инструкции по диагностике смерти мозга, каждый пятый невролог не знает о существовании Закона о трансплантации и инструкции о диагностике смерти мозга. При этом 81% неврологов знают основные критерии смерти мозга. Под наблюдением 63% неврологов находились когда-либо пациенты с подозрением на смерть мозга. Но в то же время 83% неврологов никогда не приходилось работать с трансплантационными бригадами. Значительная часть неврологов (39%) сообщают о своем неверии в юридическую обеспеченность работ по донорству. Вместе с тем 46% неврологов могли бы считать эксплантацию органов обычной практикой. В то же время обычной работой считают эксплантацию 82% процента реаниматологов, что выше в 1,7 раза, чем такой же показатель опроса у неврологов. В целом ответы на вопросы более позитивны у анестезиологов, чем у неврологов. Такая позиция подтверждается и ответом на вопрос о персональном посмертном донорстве – анестезиологи в 2,1 раза чаще (70%) готовы стать донорами, нежели неврологи (33%).

Таблица 6

**Результаты опроса медицинского персонала стационаров
Санкт-Петербурга (%)**

Вопросы и варианты ответов	Невро- логи	Анесте- зиологи	М/с
1	2	3	4
1. Знаете ли Вы основные положения Закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека»?			
Не знают, что Закон... существует	17	8	13
Знают, что Закон... существует	41	34	67
Знают основные положения Закона...	39	42	20
Хорошо знают содержание Закона...	3	16	
2. Знаете ли Вы основные клинические признаки смерти головного мозга?			
Не знают			3
Недостаточно знают	19	15	37
Знают	81	85	60

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
3. Знаете ли Вы основные положения Инструкции по констатации смерти человека на основании смерти головного мозга?			
Не знают, что существует Инструкция...	20		9
Не знают основных положений	21	26	47
Знают основные положения	59	74	44
4. Находились ли под Вашим наблюдением больные с подозрением на смерть головного мозга?			
Находились	63	88	80
Не находились	27	8	3
Может быть	10	4	12
Не хотят отвечать на этот вопрос			5
5. Приходилось ли Вам принимать участие в диагностике смерти головного мозга?			
Приходилось принимать участие	30	51	28
Не приходилось принимать участие	70	49	65
Не хотят отвечать на этот вопрос			6
6. Приходилось ли Вам работать совместно с трансплантологами?			
Приходилось работать	17	68	21
Не приходилось работать	83	32	79
7. Ваше отношение к выявлению больных с клиническими признаками смерти головного мозга и диагностике смерти мозга?			
Считают одним из разделов обычной работы выявление больных с признаками СМ и диагностику СМ, из них:	67	88	79,5
считают необходимым сообщать о таких больных трансплантологам	34	76	65
Против выявления таких больных, т. к. это дополнительная нагрузка для сотрудников отделения	10	3	6
Против выявления таких больных, т. к. это противоречит религиозным убеждениям	7,5	2	2,5
Не верят в концепцию СМ	1,5	1	
Не хотят отвечать на этот вопрос	14	6	12
8. Ваше отношение к посмертному органному донорству?			
Считают эксплантацию органов у доноров обычной медицинской практикой	46	82	59
Считают эксплантацию органов у доноров невозможной из-за неверия в юридическую обеспеченность трансплантации	39	9	19
Считают эксплантацию органов у доноров невозможной по религиозным убеждениям	7	2	2,5
Не хотят отвечать на этот вопрос	8	7	19,5

Окончание таблицы 6

1	2	3	4
9. Считаете ли Вы необходимой дополнительную оплату участия в донорстве?			
Да	71	73	70
Нет	29	27	30
10. Считаете ли Вы необходимым введение в стационарах оплачиваемой должности трансплантационного координатора?			
Да	66	73	
Нет	34	27	
11. Согласны ли Вы, в случае Вашей гибели, стать донором для трансплантации?			
Да	33	70	47
Нет	44	9	12
Не знаю	23	9	24
Не хотят отвечать на этот вопрос		12	17

Важно отметить, что при анкетировании среднего звена медицинского персонала почти половина опрошенных готовы были стать донорами органов после своей смерти, что свидетельствовало о их высоком доверии к трансплантационным программам. Две трети опрошенных среди занятых в донорстве госпитальных сотрудников считают необходимыми оплату за участие в донорских программах и введение оплачиваемой должности трансплантационного координатора.

Таким образом, полученные данные подтвердили целесообразность проведения образовательной деятельности по разъяснению законности работы по констатации смерти мозга и донорству не только среди анестезиологов-реаниматологов, но и неврологов как специалистов, неизбежно участвующих в принятии таких важных решений. В то же время недостаточная подготовленность неврологов по вопросам диагностики смерти мозга во многом объясняет небольшое число доноров среди больных неврологического профиля. Неврологи, так же как и анестезиологи-реаниматологи, должны вовлекаться в работу трансплантационных координаторов, особенно с учетом федеральной программы создания «сосудистых центров».

Трансплантационная координация – самостоятельный вид медицинской деятельности

Задача этого фрагмента представленной работы состояла в том, чтобы показать, что трансплантационная координация должна являться самостоятельным видом медицинской деятельности, выполняемым стационаром и его персоналом для обеспечения донорского процесса в интересах трансплантационных центров. Необходимым представ-

лялось разработать стабильность выявления и предоставления доноров органов координаторами стационаров, продемонстрировать необходимость введения метрических показателей, характеризующих интенсивность и эффективность донорского процесса и донорского потенциала стационаров. Поиск оптимальных форм привел к необходимости создания двухуровневой системы трансплантационной координации. Первый уровень – взаимодействие внутри стационара – **госпитальная трансплантационная координация**. Это получение информации лицом, ответственным за организацию донорства в стационаре, чаще всего **госпитальным трансплантационным координатором (ГТК)**, о наличии в стационаре потенциального донора, оценка его, сведение воедино усилий невропатологов и других специалистов для постановки диагноза смерти мозга, получение разрешения администрации, предложение трансплантационному центру о донорстве; организация операционной, организация определенной последовательности событий обеспечения органного донорства во времени, ведение документации. Следующим уровнем координации является взаимодействие между учреждениями для оптимизации времени и характера операции эксплантации и распределения донорских органов – здесь необходима **региональная трансплантационная координация**.

Основными задачами **регионального трансплантационного координатора (РТК)** является необходимость определить, представители каких служб и центров участвуют в оценке донора и коррекции его ведения, в какой последовательности работают операционные бригады, кто их формирует, устанавливаются ли показания к дополнительной постэксплантационной оценке трансплантатов (биопсия, аппаратная перфузия), в какие трансплантационные центры они направляются, каким транспортом, рекомендации на основе результатов подбора. Наиболее важным представляется, как наличие ключевых фигур трансплантационной координации на названных уровнях, так и строгое выполнение ими алгоритмов координации.

Итак, мы видим, что появление и выявление донора – это не побочный результат неудачного оказания нейрохирургической или неврологической помощи. Донорство становится особой и самостоятельной частью системы здравоохранения, в которой сама операция трансплантации и последующее ведение реципиента выступают конечным звеном мощной и разветвленной логистической цепи событий, в которой участвуют врачи других специальностей. Главным действующим лицом является трансплантационный координатор, местом событий – донорский стационар, основными ресурсами которого обеспечивается весь процесс донорства, включая аудит, а получателем результата является трансплантационный центр, как правило, не связанный с донорским стационаром никакими отношениями. Задача предоставления донора – задача стационара. Предо-

ставление донора – это самостоятельный вид медицинской деятельности, реализуемый через трансплантационную координацию, главной задачей которой является предоставление достаточного в количественном отношении и качественного донорского материала (доноров). Содержанием этой медицинской деятельности являются скоординированные усилия стационара по поддержанию витальных функций в умершем человеке, что является более сложной задачей, чем просто проведение интенсивной терапии и выполнение диагностического мониторинга; и принятие комплекса мер по аудиту летальности в стационаре с целью поддержания донорства на уровне целевых значений.

Необходимость проведения донорского аудита как базового элемента трансплантационной координации

Для того чтобы принимать правильные профессиональные решения, необходимо было определить основные объекты донорского процесса, его стадии, основные понятия органного донорства. Единый понятийный аппарат необходим также для реализации попыток учесть, сколько же всего возможно получить доноров в пределах городской популяции на фоне оказываемой экстренной медицинской помощи. Это является главным вопросом при попытке определить донорский потенциал городских стационаров.

Нами разработаны следующие понятия в целях определения донорской активности, эффективности и потенциала стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь. Прежде всего нами была предложена и определена 4-шаговая этапность донорского процесса (рис. 6).

1. Первый этап – *идентификация донора* (может ли пациент стать донором). Такая задача выполняется трансплантационным координатором, на этом этапе необходимо говорить о возможном доноре. *Возможный донор органов – пациенты с тяжелой травмой/заболеванием головного мозга, находящиеся на ИВЛ.*

2. Вторым этапом работы с пациентом (еще не донором) является *процессинг* (комплекс мероприятий по диагностике смерти мозга, начало координации между заинтересованными учреждениями, уровень госпитальной и региональной координации, процессинг в банковском деле – деятельность, включающая в себя сбор, обработку и рассылку участникам расчетов информации). Целесообразно использование на этом этапе следующего термина: *«Потенциальный донор органов – пациент с подозрением на смерть мозга или с травмой/заболеванием, не совместимыми с жизнью (с нестабильной гемодинамикой) на фоне проводимого комплекса реанимационных мероприятий и поддерживающей интенсивной терапии; с начатой диагностикой смерти мозга».*

3. При установленном диагнозе «смерть головного мозга» и после оформления документации о смерти человека начинается комплекс мероприятий по поддержанию гомеостаза у будущего донора органов и организация мероприятий по эксплантации донорских органов – *донорский менеджмент, или ведение донора*. На этом этапе необходимым является следующий термин: «*Актуальный донор органов – донор с установленной смертью мозга или донор с необратимой остановкой кровообращения*».

4. Если нет препятствий, обстоятельств или противопоказаний к получению органов у донора-трупа, донор становится эффективным, осуществляется *этап эксплантации*. *Эффективный донор – донор, у которого выполнена эксплантация органов*.

Такая этапность необходима для четкой алгоритмизации действий (так, например, идентификация донора является задачей госпитального донора, а обеспечение ведения донора и эксплантации – задачей регионального координатора). Необходимость такого разграничения является важной при ретроспективной оценке и идентификации этапов, на которых происходит утрата контроля за донорским процессом, и, как следствие, назначение ответственных за разные этапы донорского процесса из числа трансплантационных координаторов, заместителей главного врача или заведующих отделений.

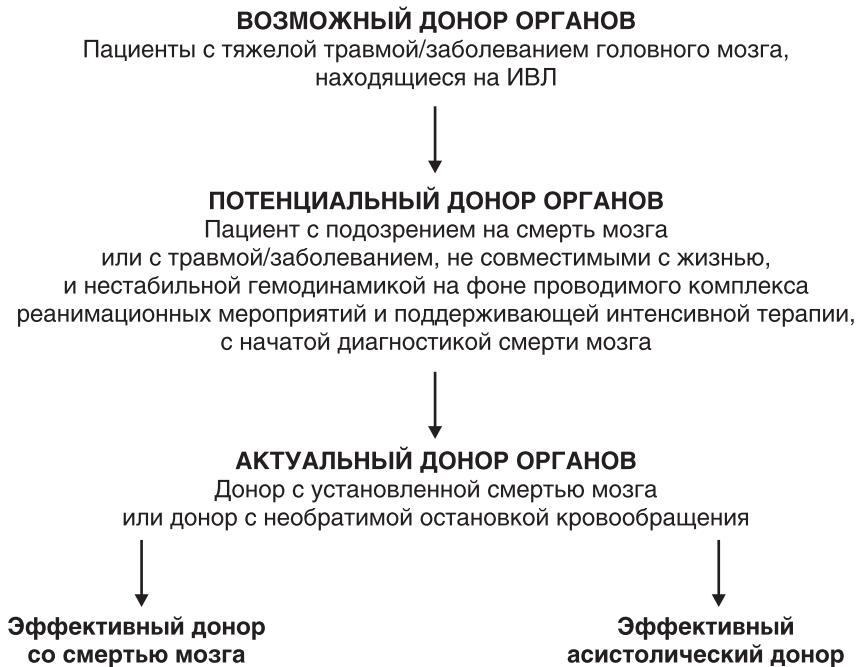


Рис. 6. Схема-алгоритм определения донорского ресурса и этапов донорского процесса

Такая классификация является необходимой для возможности ретроспективного учета и аудита смертности в стационарах, с последующим определением донорского потенциала. Определение донорского потенциала является крайне необходимым для мобилизации организационных и финансовых ресурсов здравоохранения и определения эффективности работ по донорству. Итак, приведем разработанные нами коэффициенты донорского аудита.

- Коэффициент возможного донорства (КВД) = умершие/поступившие × 100.
- Коэффициент потенциального донорства (КПД) = умершие в 1–7-е сутки/общее число умерших в ОРИТ × 100.
- Коэффициент эффективности донорства (КЭД) = ЭД/умершие в 1–7-е сутки × 100.

Коэффициенты более полно отражают показатели донорского процесса – при оценке числа умерших не только от травм, но и от заболеваний головного мозга, коэффициенты эффективного донорства уменьшаются, что указывает на недостаточность кадрового обеспечения, оснащения и высокий уровень «внереанимационной» госпитальной летальности. Ниже приводятся сводные данные городских стационаров о донорстве, выраженные в коэффициентах (табл. 7).

Таблица 7

Коэффициенты, характеризующие донорский аспект работы стационаров Санкт-Петербурга за период 2006–2009 гг. (учитываются умершие только от ЧМТ)

	ГБ № 3	ГБ № 17	ГБ № 26	Мариин.	НИИ СП
2006 год					
КВД	3,1	21,9	1,3	3,7	5,1
КПД	64,2	45,7	84	44	40,5
КЭД	2,9	6,9	19,05	5,4	14,9

2009 год					
КВД	3,1	10,3	4,4	4,7	5,25
КПД	54,3	50	67,4	67,2	52,1
КЭД	11,8	13,95	12,1	8,9	29,8

Если оценивать коэффициенты только с учетом умерших, причиной смерти которых являются травмы головного мозга, то видна отчетливая положительная динамика развития донорства в Санкт-Петербурге. Если же учесть и пациентов, причиной смерти которых стали сосудистые заболевания, картина в тех же стационарах меняется – появляются объективные признаки неудовлетворительного положения дел с донорством (табл. 8).

Таблица 8

**Коэффициенты, характеризующие донорский аспект работы
стационаров Санкт-Петербурга за период 2006–2009 гг.
(умершие от травм и сосудистых заболеваний
головного мозга)**

	ГБ № 3	ГБ № 17	ГБ № 26	Мариин.	НИИ СП
2006 год					
КВД	12,1	24	14	13,8	9
КПД	70,2	61,4	66,5	45,3	46,1
КЭД	0,42	0,18	1,0	0,65	6,9
2009 год					
КВД	14,2	9,6	13	16	17,8
КПД	64,8	62,4	62	51	57,1
КЭД	1,3	6,1	2,1	1,5	5,3

Таким образом, мы видим появление инструмента для определения возможности участия стационара в городских донорских и трансплантационных программах. Одним из основных направлений оптимизации трансплантационной координации является постоянный донорский аудит, учет «потерь» доноров на всех этапах процесса, контроль госпитальной смертности вне отделения реанимации. Введение этой обязанности в функциональные обязанности трансплантационных координаторов госпитального и регионального уровней станет одним из важных инструментов увеличения донорского потенциала Санкт-Петербурга.

МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Обеспечение бесплатной медицинской помощи гражданам Российской Федерации гарантировано статьей 41 Конституции РФ. С 1998 года это право на бесплатную медицинскую помощь реализуется в порядке, определенном Программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ, ежегодно утверждаемой Правительством РФ. Одной из составляющих Программы государственных гарантий бесплатной помощи является оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). Порядок ее оказания гражданам РФ регламентируется ежегодным приказом Минздрава РФ и РАМН «Об организации оказания дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных специализированных медицинских учреждениях, подведомственных

Федеральному агентству по здравоохранению и социальному развитию и Российской академии медицинских наук». Однако во всех этих документах нет упоминания об органном донорстве как об основе оказания ВМП методом пересадки органов. Работа трансплантологов, т. е. учреждений, оказывающих ВМП методом трансплантации, начинается с момента получения донорского органа. Вместе с тем планируемый объем дорогостоящих видов помощи, таких как ВМП методом пересадки органов, нередко не исполняется, в связи с дефицитом донорских органов. Помимо образовательных, организационных проблем основное значение в организации медицинских работ по трансплантационной координации донорства органов, или, другими словами, медицинской деятельности по предоставлению донора, играют медико-экономические факторы.

При выполнении данного фрагмента нашего исследования лабораторией передовых медицинских технологий и перспективного планирования СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе совместно с отделом медицинского страхования Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга были изучены условия финансирования лечения в реанимационном отделении многопрофильных стационаров пациентов с тяжелой травмой или заболеванием головного мозга. Оплата лечения пациента в реанимационном отделении осуществляется в соответствии с «Положением об организации, порядке оказания и оплате медицинской помощи (медицинских услуг) в системе обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга», утвержденного Приказом ТФОМС № 110-А от 22.07 2003 г. и Приказом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 178-п от 31.07.2003 года. Оплата за медицинскую помощь, оказанную в ЛПУ по Программе ОМС, осуществляется, согласно договорам на предоставление лечебно-профилактической помощи по обязательному медицинскому страхованию в соответствии с действующим Генеральным тарифным соглашением и упомянутым положением. Оплата нахождения и лечения пациента в ОРИТ состоит из 2 частей (табл. 9):

- 1) оплачивается МЭС основного заболевания;
- 2) производится дополнительная оплата, согласно приложению 8 Генерального тарифного соглашения.

Таким образом, мы видим, что лечение пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой – «возможного донора» – в ОРИТ колеблется в пределах от 7736,21 до 16807,15 рубля.

Следующим шагом стал медико-экономический анализ, проведенный лабораторией передовых медицинских технологий и перспективного планирования НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе совместно с отделом медицинского страхования Комитета по здраво-

охранению, опыта работы Санкт-Петербургского городского центра органного донорства в период с 2006-го по 2009 год. Было изучено 86 историй болезни пациентов, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы, ставших донорами органов с констатированной смертью мозга, и соответственно, 86 донорских карт. Изучались только фактические затраты стационаров по обеспечению процесса донорства, без учета затрат собственно донорской службы (табл. 10). Таким образом, мы видим, что фактические расходы учреждения составляют в каждом случае донорства сумму в размере до 100 тысяч рублей за одни сутки, что в 12,8 раза больше, чем финансовые затраты на суточное содержание одного пациента в ОРИТ многопрофильного стационара, оказывающего экстренную помощь. Исследования показали, что в большинстве случаев размеры фактических затрат не возмещались ни средствами ОМС, ни средствами бюджета. Таким образом, стационары, имеющие в своей структуре подразделения, ориентированные на оказание помощи наиболее тяжелой категории пациентов, многие из которых поступают в экстренном порядке, ограничиваются объемом медицинских мероприятий в рамках действующих тарифов, что в конечном итоге, в контексте нашего исследования, приводит к «потерям» доноров.

Таблица 9

**Дополнительные тарифы (Приложение № 8
к Генеральному тарифному соглашению на 2011 год)
на реанимационные пособия в медицинских организациях
стационарного типа для взрослого населения,
в объеме Территориальной программы ОМС,
с 01.01.2011 по 31.01.2011**

Код КСГ	Название КСГ взрослый	Длительность по КСГ	Тариф
431010	Реанимация 1-й категории сложности (до 2 суток)	1	7 736,21
431020	Реанимация 2-й категории сложности (от 2 до 3 суток)	2	16 807,15
431030	Реанимация 3-й категории сложности (от 4 до 5 суток)	4	28 292,32
431040	Реанимация 4-й категории сложности (от 6 до 9 суток)	6	41 304,01
431050	Реанимация 5-й категории сложности (от 10 суток)	10	70 717,49

Таблица 10

**Характеристика расходов стационара на предоставление
эффективного донора (1 сутки)**

№	Название раздела (услуги)	Стоимость
1.	Услуги лечащего врача (врача-невролога, врача-реаниматолога)	~ 3219.00
2.	Лабораторные диагностические услуги (клинические и биохимические анализы крови и мочи, серологическое обследование, определение группы крови и резус-фактора и т. д.)	~ 1805.00
3.	Инструментальные диагностические услуги (компьютерная томография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, рентгенография легких, электрокардиография, эхокардиография, бронхоскопия, электроэнцефалография, суточное наблюдение и мониторингирование)	~ 5678.00
4.	Консультативные услуги (осмотр, консультация нейрохирурга, оториноларинголога, терапевта, трансфузиолога, эндокринолога, эндоскописта)	~ 460.00
5.	Вспомогательные услуги (катетеризация центральных и периферических сосудов, непрерывное введение лекарственных средств, взятие образцов крови, катетеризация мочевого пузыря и т. д.)	~ 1297.00
6.	Лекарственные средства в официальной дозировке (фармакология)	~ 39775.00
7.	Предметы медицинского назначения (расходные материалы)	~ 5733.00
8.	Церебральная ангиография, цена на 31.12.10	26021.20
9.	Гемотрансфузия и препараты крови	15000.00
ИТОГО: 99000 рублей		

Затраты стационаров в Санкт-Петербурге на обеспечение органного донорства оцениваются в 2010 году в 4 059 000 рублей (41 случай эффективного донорства), однако не возмещаются из средств ОМС или из средств регионального или федерального бюджетов. Крупные стационары Санкт-Петербурга располагают технологическими и кадровыми возможностями для выполнения медицинской деятельности по предоставлению органного донора, но отсутствие адекватного финансирования из бюджета или средств ОМС вынуждает учреждение ограничивать объемы помощи реанимационным больным (в контексте медицинских работ по обеспечению донорства) и прекращать участие в донорских программах, начиная с момента гибели пациента. Иными словами, главные врачи не располагают возможностью возмещения не предусмотренной тарифом части финансовых затрат, а это означает, что поскольку не сформирован такой вид медицинской деятельности, т. е. финансовые условия для выполнения таких работ, как предоставление посмертного донора органов, то главные врачи стационаров, оказывающих экстренную нейрохирурги-

ческую и неврологическую помощь, и не создают условий для ее выполнения. Недоступность высокотехнологичной помощи методом пересадки органов гражданам РФ обусловлена финансовой необеспеченностью стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь, для выполнения необходимого объема медицинских работ по обеспечению органного донорства. Парадоксальным следствием асимметричности существующего порядка финансирования высокотехнологичной помощи методом пересадки органов является сдерживание развития самой пересадки органов и ее недоступности подавляющей части пациентов, нуждающихся в ней. Решением вопроса могло быть стать такое положение дел, когда медицинская деятельность по предоставлению донора была бы «федерализована», как, например, это происходит с финансированием высокотехнологичных операций. Наиболее рациональной формой обеспечения населения РФ методом трансплантации является признание работ по донорству самостоятельным видом медицинской деятельности и включение ее в Перечень высокотехнологичной медицинской помощи Минздравсоцразвития. Это означает, что такая медицинская деятельность по своему содержанию должна являться задачей федеральной системы донорства. Основной задачей создания федеральной системы донорства является функциональное объединение стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь, на основе принципов трансплантационной координации и федерального финансирования.

ВЫВОДЫ

1. Уровень посмертного органного донорства в Санкт-Петербурге не является удовлетворительным, составляя в 2009 году 10,2 донора на 1 млн населения. Основное место в структуре донорства занимают доноры, причиной смерти которых стали травмы ЦНС (60% от эффективных доноров и 11,2% от возможных доноров). Вместе с тем доноры, причиной смерти которых являются сосудистые заболевания головного мозга, составляют только 40% от эффективных доноров и всего 8,7% от возможных доноров. На протяжении последних четырех лет количество умерших от травм ЦНС неуклонно снижается, составляя в среднем 295 ± 35 (1,3% от общей городской летальности), а в то же время смертность от сосудистых заболеваний ЦНС продолжает расти, составляя $3440,7 \pm 57,8$ (11,9% от общей городской летальности).

2. Недостаточно эффективный уровень посмертного органного донорства от пациентов с сосудистыми заболеваниями ЦНС обусловлен высокими показателями внереанимационной смертности среди этого контингента больных. Так, общее количество реанимационных коек составляет 30% ($n = 162$) от необходимого числа, из них только 13% ($n = 22$) являются специализированными койками нейрореаниматологиче-

ского профиля. Реализация в Санкт-Петербурге федеральной программы организации «сосудистых» центров в 5 основных стационарах города способна решить проблемы не только снижения смертности от cerebro-васкулярных заболеваний, но и интенсифицировать органное донорство за счет концентрации пациентов в специализированных отделениях реанимации таких центров.

3. Изучение позиции медицинского персонала по отношению к проблемам органного донорства показало низкую осведомленность неврологов, в отличие от анестезиологов-реаниматологов. 20% неврологов не знают о существовании Закона о трансплантации и Инструкции о диагностике смерти мозга, 83% неврологов никогда не приходилось работать с трансплантационными бригадами. Значительная же часть (39%) неврологов сообщают о своей неверии в юридическую обеспеченность работ по посмертному донорству. Таким образом, неудовлетворительная подготовленность неврологов по вопросам диагностики смерти мозга является одной из причин дефицита посмертных доноров среди умерших от сосудистых заболеваний головного мозга.

4. Предоставление донора – это не побочный продукт неудачного оказания нейрохирургической или неврологической помощи. Донорский процесс состоит из 4 этапов: идентификация, процессинг (комплекс мероприятий по диагностике смерти мозга, начало координации между заинтересованными учреждениями), менеджмент (ведение донора), эксплантация. Каждому этапу соответствует определенный тип донора: возможный донор, потенциальный донор, актуальный и эффективный доноры. Необходимость такого разграничения является первоочередной при ретроспективной оценке и идентификации этапов, на которых происходит утрата контроля за донорским процессом и при назначении ответственных за разные этапы донорского процесса из числа трансплантационных координаторов. Непременным фактором организации донорства является аудит смертности в донорских стационарах на основе метрических коэффициентов, позволяющих объективизировать неэффективное использование доноров и определить донорский потенциал стационара.

5. Медико-экономические проблемы являются наиболее важными составляющими дефицита доноров органов. Проведенный анализ работ по предоставлению стационаром посмертного донора органов показал, что фактические расходы учреждения составляют в каждом случае донорства сумму от 80 до 100 тысяч рублей за одни сутки, что в 12,8 раза больше, чем финансовые затраты на суточное содержание одного пациента в ОРИТ. Таким образом, отсутствие адекватного финансирования вынуждает учреждения в большинстве случаев прекращать участие в донорских программах, начиная с момента гибели пациента.

6. Донорство органов является отдельным от трансплантации видом медицинской деятельности, реализуется через трансплантацион-

ную координацию и исполняется в основном не трансплантологами, а персоналом донорских стационаров. Содержанием этой медицинской деятельности, обладающей признаками высокотехнологичной медицинской помощи, являются скоординированные усилия стационара по поддержанию витальных функций органов в умершем человеке, имеющих результатом предоставление качественного донорского материала. Наиболее рациональной формой обеспечения населения РФ трансплантационной помощью является признание работ по донорству самостоятельным видом ВМП и включение их в Перечень ВМП МЗСР РФ и создание федеральной системы донорства. Основной задачей создания федеральной системы донорства является функциональное объединение стационаров, оказывающих экстренную медицинскую помощь, на основе принципов трансплантационной координации и федерального финансирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для организации органного донорства целесообразно назначение в каждом стационаре, оказывающем экстренную медицинскую помощь, трансплантационного координатора из числа анестезиологов-реаниматологов.

2. Реализация федеральной программы создания «сосудистых центров» в городских стационарах может не только существенно снизить смертность от тяжелой патологии ЦНС сосудистого генеза, но и увеличить число эффективных доноров за счет концентрации пациентов в специализированных отделениях неврологических реанимаций стационаров.

3. Назначение координаторов донорства в сосудистых центрах должно привести к использованию донорского ресурса пациентов, погибших от различной сосудистой патологии ЦНС.

4. Необходимо постоянное проведение образовательных программ и тренировочных мастер-классов по правовым и клиническим аспектам посмертного донорства органов, не реже 1 раза в год, среди медицинских специалистов различных категорий, особенно среди неврологов и анестезиологов-реаниматологов.

5. Введение постоянного донорского аудита, с использованием метрических коэффициентов, в функциональные обязанности трансплантационных координаторов госпитального и регионального уровней является одним из основных направлений оптимизации трансплантационной координации и может позволить объективно оценивать донорский потенциал стационаров, города, региона.

6. Наиболее оптимальной и эффективной формой обеспечения органного донорства и трансплантационных программ является единая наци-

ональная система трансплантационной координации, состоящая из трех уровней – федерального, регионального и госпитального.

7. Целесообразно введение целевых показателей органного донорства в территориальную Программу государственных гарантий оказания медицинской помощи.

Список работ по теме диссертации

1. *Багненко С.Ф., Жолобов В.Е., Полушин Ю.С., Кондратьев А.Н., Логинов И.В., Федотов В.А., Мойсюк Я.Г., Резник О.Н.* Трансплантационная координация в Санкт-Петербурге – первые шаги // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – Т. 8. – № 5. – С. 4–8.
2. *Полушин Ю.С., Багненко С.Ф., Логинов И.В., Резник О.Н.* Роль трансплантационной координации в развитии органного донорства // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 51–53.
3. *Багненко С.Ф., Резник О.Н., Логинов И.В., Христофоров А.А., Погребниченко И.В., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е., Корнилов М.Н., Мойсюк Я.Г.* Первый успешный опыт дистанционного забора печени в Российской Федерации. Перспективы межрегиональной трансплантационной координации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 3–6.
4. *Резник О.Н., Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Логинов И.В., Скворцов А.Е. и др.* Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – № 1. – С. 11–21.
5. *Резник О.Н., Полушин Ю.С., Багненко С.Ф., Погребниченко И.В., Логинов И.В.* Кризис в органном донорстве: роль образовательных программ в его преодолении // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т. 6. – № 2. – С. 17–25.
6. *Сергиенко С.К., Резник О.Н., Логинов И.В.* Ведение потенциального донора органов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – Т. 7. – № 6. – С. 29–35.
7. *Багненко С.Ф., Логинов И.В., Сергиенко С.К., Пустовалов А.В., Резник О.Н.* От определений в органном донорстве к оптимизации алгоритмов трансплантационной координации и донорскому аудиту // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – № 3. – Материалы 5-го Всероссийского съезда трансплантологов. – С. 21.
8. *Сергиенко С.К., Резник О.Н., Пустовалов А.А., Логинов И.В.* Принципы интенсивной терапии донора со смертью мозга // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 72–79.
9. *Логинов И.В., Кечаева Н.В., Резник О.Н.* Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 100–107.
10. *Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Гриненко О.А., Полушин Ю.С., Логинов И.В., Бутина Л.В., Резник О.Н., Соколов А.В., Кечаева Н.В.* Дефицит донорских

органов: причины, проблемы, пути решения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8. – № 2. – С. 31–42.

11. *Reznik O.N., Bagnenko S.F., Loginov I.V., Fedotov V.A., Moisiuk Y.G.* Procurement team and intensive care specialists in Russia: the conflict of professional interests. Transplant coordinators as a key of problem solution // *Ann Transplant.* – 2006. – Vol. 11. – № 3. – P. 43–45.
12. *Reznik O.N., Bagnenko S.F., Loginov I.V., Kechaeva N.V., Fedotov V.A., Pogreb-nichenko I.V., Moysyuk Y.G.* Transplant coordination in Russia: first experience // *Transplantation Proceedings.* – 2008. – Vol. 40. – № 4. – P. 1014–1017.

Никольская Алла Олеговна

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

14.01.24. – трансплантология и искусственные органы

14.03.09. – клиническая иммунология, аллергология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор
кандидат медицинских наук

Онищенко Нина Андреевна
Габриэлян Нина Индзаровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы в клинике для регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах (печень, кишечник, миокард) стали проводить трансплантацию клеток аутологичного костного мозга (Шумаков В.И. и др., 2003; Orlic D. et al., 2001; Perin E.C. et al., 2003; Vassilopoulos G. et al., 2003; Terai S. et al., 2006). Полагают, что важным механизмом коррекции органных дисфункций при трансплантации клеток костного мозга служит продуцирование этими клетками различных регуляторных пептидов, в том числе пептидов иммунной системы, т. к. костный мозг является центральным органом иммуногенеза в организме и

играет ведущую роль в восстановлении иммунного гомеостаза. Тем не менее в клинике для профилактики и лечения иммунной недостаточности, сопровождающейся развитием гнойно-воспалительных и септических осложнений используются фармакологические методы антибактериальной терапии (Горская Е.М. и др., 2009; Габриэлян Н.И. и др., 2009; Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007; Белобородова Н.В., 2009; Hayashi M.S., Wilson S.E., 2009; Kinross J. et al., 2009), а также широкий спектр иммуномодулирующих и иммунокорректирующих препаратов (Земсков В.М., 1995; Романцев М.Г., 2001; Маремшаов А.М., 2001; Бунятян К.А., 2007; Быстрых О.А., 2007; Козлова М.Н., 2009). Оптимизация эффективности этих методов иммунокоррекции достигается путем индивидуального подбора иммуномодуляторов (Темнова В.В., 2006; Темнов А.А., 2008), что предполагает наличие широкого спектра препаратов в распоряжении врача. Для иммунокоррекции применяется также метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (метод адаптивного переноса), при котором в организм больного вводятся его лейкоциты, предварительно *ex vivo* активированные одним из цитокиновых иммунокорректирующих препаратов (Черных Е.Р. и др., 1997; Никонов С.Д., 1999; Ушакова Н.Д. и др., 2004), чтобы избежать нежелательных побочных реакций на применяемый препарат. Между тем, несмотря на начавшееся применение клеточных технологий в клинике метод экстракорпоральной иммунотерапии аутологичными культивированными клетками костного мозга без использования иммунофармакологических препаратов не производился.

Известно, что реконструктивные операции на сердце обычно сопровождаются иммунным дисбалансом, который создает фон для возникновения гнойно-септических осложнений и органных дисфункций, существенно снижающих результативность проведенных операций (Горбачева Е.В. и др., 2003; Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007; Бунятян К.А., 2007;). Особенно велика опасность развития этих осложнений у кардиохирургических больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК), которое обычно проводится у больных с уже существующим иммунодефицитом (Rauchhaus M. et al., 2000; Ермакова Л.П., 2001; Шевченко О.П. и др., 1996, 2001; White M et al., 2006) и которое само по себе вызывает резкую полисистемную дезадаптацию организма (Шумаков Д.В., 2000; Бузиашвили Ю.И. и др., 2003; Бунятян К.А., 2007; Винницкий Л.И. и др., 2000., 2007; Сускова В.С. и др., 2009).

Следствием суммирующего воздействия иммуносупрессивных факторов у этих больных становится снижение резистентности тканей и естественных тканевых барьеров к транслокации бактерий (особенно из желудочно-кишечного тракта) с повышением процента гнойно-септических осложнений, а также возникновение различных проявлений органной недостаточности в послеоперационном периоде, существенно повышающих опасность неблагоприятного исхода (Костюченко А.Л. и др., 2000;

Spelman D. et al., 2000; Попов Д.А. и др., 2006; Бунятян К.А., 2007; Белобородова Н.В. и др., 2004, 2009; Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007).

С 2003-го по 2008 год в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ проводилось изучение возможности индукции восстановительной регенерации миокарда путем интраоперационного применения моноклеарных клеток аутологичного костного мозга у больных при операциях аортокоронарного шунтирования (Шумаков В.И. и др., 2009). Между тем возможности регуляции иммунного гомеостаза и профилактики при этом иммунозависимых осложнений с помощью культивированных моноклеарных клеток аутологичного костного мозга у этих больных не были изучены, и подобных работ в литературе мы не обнаружили.

Цели и задачи исследования

Цель настоящей работы – оценить влияние применения культивированных моноклеарных клеток аутологичного костного мозга на состояние иммунного гомеостаза у больных после операций аортокоронарного шунтирования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи

1. Выявить нарушения иммунного статуса у больных ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде, предрасполагающие к развитию иммунозависимых осложнений (инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности).
2. Установить роль фактора культивирования моноклеарных клеток аутологичного костного мозга на их иммунорегуляторную активность.
3. Изучить влияние трансплантации культивированных аутологичных клеток костного мозга на состояние иммунного статуса больных ишемической болезнью сердца и на регуляцию их противомикробной резистентности в послеоперационном периоде.
4. Изучить влияние культивированных моноклеарных клеток аутологичного костного мозга на частоту и риск возникновения иммунозависимых осложнений в послеоперационном периоде.

Настоящее исследование было проведено в рамках государственного контракта № 02.435.11.3019 от 2 сентября 2005 г. «Использование стволовых клеток костного мозга для поддержания функции сердца и поджелудочной железы», а также в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ от 20.05.2009г. № 257 по теме НИР «Научное обоснование и разработка клеточных трансплантационных технологий для применения в медицинской практике», зарегистрированной в ВНИИЦ (регистрационный № 0120.0 505699, от 08.06.05) по теме «Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга для лечения хронической сер-

дечной недостаточности». Срок выполнения работы 01. 2005 – 12. 2010 годы.

Научная новизна

Разработан новый метод иммунокоррекции, эффект которого реализуется путем активации адаптивно-приспособительных реакций больного в предоперационном периоде (во время забора костного мозга) и усиления этих реакций путем адаптивного переноса культивированных моноклеарных клеток аутологичного костного мозга больному во время операции. Показано, что культивирование моноклеарных клеток аутологичного костного мозга перед применением является важным этапом повышения их иммунорегуляторной активности, о чем свидетельствует накопление в культуральной среде противовоспалительных цитокинов (TGF- β , G-CSF и IL-10), изменение фенотипического состава этих клеток и повышение их антистрессорной устойчивости, измеренной хемилуминесцентным методом.

Впервые теоретически обоснована и клинически доказана целесообразность интраоперационного применения культивированных аутологичных клеток костного мозга (моноклеарной фракции) для профилактики иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных без индивидуального подбора иммунокорректоров (патент на изобретение № 2326679 «Способ профилактики и лечения иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2008), т. к. по результатам иммунологического обследования в предоперационном периоде до 85% кардиохирургических больных имеют выраженный дефицит противоинфекционной защиты, а 57,2–85% больных имеют выраженный дефицит функциональной активности клеточного звена иммунитета. Показано, что применение клеток костного мозга сопровождается снижением количества и рисков развития послеоперационных иммунозависимых осложнений, а также длительности госпитального периода.

Установлено, что при осложненном течении послеоперационного периода (инфекционные осложнения и органые дисфункции) применение моноклеарных клеток аутологичного костного мозга у оперированных больных способствует коррекции иммунного статуса: нормализации показателей клеточного звена иммунитета (особенно Т-клеточного звена) и показателей фагоцитоза.

Установлено, что при интраоперационном введении клеток костного мозга повышалась противоинфекционная резистентность тканей организма и это выражалось в снижении спектра высеваемых микробных клеток, а также в снижении степени контаминации раневых поверхностей и клинически значимых субстратов (кровь, отделяемое трахеи).

Высказана гипотеза, что активизация процессов восстановительной регенерации в поврежденных органах, возникающая при использовании стволовых/прогениторных клеток костного мозга, а также коррекция иммунного гомеостаза происходят за счет восстановления иммунной регуляции этих процессов.

Практическая значимость работы

Предложен новый немедикаментозный метод иммунокоррекции, основанный на активации адаптивно-приспособительных реакций организма с помощью современных клеточных технологий. Показано, что этот метод эффективен для профилактики послеоперационных иммунозависимых осложнений (инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности) и его целесообразно осуществлять, используя культивированные мононуклеарные клетки аутологичного костного мозга.

Применение клеток костного мозга способствует повышению противoinфекционной защиты организма, что выражается в уменьшении спектра высеваемых микробных клеток и степени контаминации раневых поверхностей, а также в повышении чувствительности флоры к антибиотикам. Коррекция иммунного статуса при этом достигается за счет восстановления показателей клеточного звена иммунитета, показателей фагоцитоза и за счет позитивной динамики некоторых показателей гуморального иммунитета, которые начинают проявляться уже в раннем послеоперационном периоде и предопределяют гладкое течение послеоперационного периода, а также сокращение сроков пребывания больных в стационаре.

При использовании предложенного метода иммунокоррекции необходимо осуществлять предварительное культивирование мононуклеарных клеток костного мозга (до 5–7 суток) больного, в процессе которого происходит восстановление их сниженной иммунорегуляторной активности, обусловленной предсуществующим вторичным иммунодефицитом.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась 16 июня 2010 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены: на III Российском конгрессе по патофизиологии (Москва, ноябрь 2004 г.); на XII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006 г.); на ежегодных всероссийских и международных научных конференциях «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении» (Москва, май 2006 г., май 2007 г.); на III Всероссийском симпозиуме с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (Москва, ЦИТО, апрель 2007 г.); на

IV Всероссийском съезде по трансплантологии и искусственным органам (Москва, ноябрь 2008 г.); на Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии» (Москва, декабрь 2009 г.); на V Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, октябрь 2010 г.)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рецензируемых ВАК, и глава в коллективной монографии. Получен патент на изобретение № 2326679 «Способ профилактики и лечения иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2008.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава I), характеристики больных и методов исследования (глава II), результатов собственных исследований (глава III), обсуждения (глава IV), выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 231 источник – 113 отечественных и 118 зарубежных авторов. Работа представлена на 130 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 15 рисунками. Имеет приложение на 40 страницах, в котором содержится 8 рабочих таблиц и 12 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

Изучение эффективности профилактики иммунозависимых осложнений с помощью аутологичных клеток костного мозга проводилось нами на основании анализа данных историй болезни больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($n = 130$), которым выполнялась операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) в отделении коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ за период с 2004-го по 2007 год (зав. отделением профессор Казаков Э.Н.).

Среди больных основной группы было 126 мужчин и 4 женщины в возрасте от 38 до 77 лет (средний возраст составил $57,6 \pm 0,7$ года) с ХСН II–III функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН) по NYHA. По степени выраженности СН по NYHA: у 68,8% больных был II ФК, у 26,3% больных – III ФК; по степени выраженности стенокардии

распределение больных было следующим: безболевая ишемия – 10,5%, III ФК – 57,8%, IV ФК – 31,5%; по степени выраженности хронической недостаточности кровообращения (НК) – 1–2А–2Б стадий, а именно НК1 – 10 %, НК2А – 56,6% и НК2Б – 33,4%.

Все больные были разделены на две группы.

В состав I группы вошли 78 больных, из них 76 мужчин и 2 женщины. Средний возраст этих больных составил $56,2 \pm 0,97$ года. Им выполняли операцию АКШ в сочетании с интрамиокардиальным введением моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (ККМ) в количестве $300\text{--}500 \times 10^6$ клеток: группа АКШ + ККМ.

В состав II группы (группа сравнения) вошли 52 больных, из них 50 мужчин и 2 женщины. Средний возраст этих больных составил $59,6 \pm 0,9$ года. Им выполняли операцию АКШ без применения моноклеарной фракции аутологичных ККМ: группа АКШ.

Эти две группы больных достоверно не различались по полу, основному заболеванию, сопутствующим хроническим заболеваниям, по функциональному классу ХСН, функциональному классу стенокардии, а также по типу оперативного вмешательства (в I группе 5 больным дополнительно было выполнено протезирование клапанов сердца, однако различия по этому критерию были недостоверны), продолжительности ИК и ишемии миокарда (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика исходного состояния больных и операционных факторов, влияющих на течение послеоперационного периода в группах АКШ + ККМ и АКШ

Показатель	АКШ + ККМ, n = 78	АКШ, n = 52	p
Возраст, лет	$56,2 \pm 0,9$	$59,6 \pm 0,9$	0,019
Пол, n (%)			
муж.	76 (97,4)	50 (96,2)	>0,05
жен.	2 (2,6)	2 (3,8)	
Сопутствующие заболевания, n (%)	75 (96)	51 (98)	>0,05
Очаги хронической инфекции, n (%)	59 (75,6)	33 (63,5)	>0,05
ФК СН по NYHA	$2 \pm 0,6$	$2 \pm 0,7$	>0,05
ФК стенокардии	$3 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,8$	>0,05
Время ИК >180 мин, n (%)	8 (10,3)	10 (19,2)	>0,05
Время ИК, мин	$134,7 \pm 3,6$	$146,2 \pm 5,9$	>0,05
Время пережатия аорты, мин	$84,1 \pm 2,9$	$92,9 \pm 4,6$	>0,05

Однако больные в сравниваемых группах различались по возрасту, и это потребовало при сравнении частотных и числовых показателей в сравниваемых группах и степени достоверности их различий рассчитывать не

только коэффициент корреляции номера группы с числовыми показателями, но и частный коэффициент корреляции под контролем возраста. Результаты обработки полученных данных в этих группах не подтвердили их зависимость от несбалансированности групп по возрасту.

В пред- и послеоперационном периоде у всех больных проводилось клиническое обследование, которое включало: общеклинические, лабораторные, инструментальные и специальные (кардиологические) методы исследования.

Общеклинические исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение свертывающей системы крови и развернутый анализ биохимических показателей.

Микробиологические исследования включали: посев культур из носоглотки, крови и мочи на бактериальную, вирусную и грибковую микрофлору.

Инструментальные методы исследования включали: рентгенографическое исследование органов грудной клетки, гастроскопическое исследование, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и почек.

Методы оценки кардиологического статуса больных включали: электрокардиографическое, эхокардиографическое и доплер-эхокардиографическое исследование; зондирование правых и левых отделов сердца, коронарографию, рентгеноконтрастную вентрикулографию, радиоизотопные исследования сердца и др.

Методы иммунологического исследования клеток крови и костного мозга больных включали: проведение стандартных тестов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (Петров Р.В. и др., 1992), которые выполнялись в соответствии с разработанной схемой иммунологического обследования, адекватной для диагностики типа и степени вторичной иммунной недостаточности у больных.

Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по количественному содержанию лейкоцитов, относительному (%) и абсолютному (в 1 мкл) содержанию лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки), их иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперов (CD4⁺-клетки) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺-клетки), иммунорегуляторному индексу (ИРИ = CD4⁺/CD8⁺), а также относительному содержанию натуральных киллеров (CD16⁺/56⁺-клетки) с использованием комбинации моноклональных антител (МКАТ), меченных FITC и фикоэритрином (PE) (НПЦ «МедБиоСпектр» и «Сорбент»).

Функциональная активность клеточного звена иммунитета оценивалась по количеству Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор к интерлейкину-2 (CD25⁺-клетки) и антигены II класса гистосовместимости HLA-DR (HLA-DR⁺-клетки), а также по числу пролиферирующих клеток (CD71⁺-клетки). Определяли также CD95⁺-клетки, экспрессирующие ранний маркер апоптоза (FAS APO I). Иммунофенотипирование про-

водили на проточном цитофлуориметре FACScan фирмы Becton Dickinson (США) (Пинегин Б.В., Ярилин В.А., 2001) и с помощью проточного цитофлуориметра Cytomics FC 500 фирмы Beckman Coulter (США).

Оценка гуморального звена иммунитета включала измерение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19⁺-клетки) иммунофлюоресцентным методом, определение концентрации иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini et al., 1965), а также определение уровня низкомолекулярных (осаждение 6% ПЭГ) циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Новиков Д.К., 1996).

Фагоцитарную активность нейтрофилов крови определяли стандартным методом с использованием убитой взвеси *St. aureus* (Фрейдлин И.С., 1986), подсчитывая число фагоцитирующих клеток на 100 нейтрофилов (фагоцитарный индекс, %), количество микробных тел, поглощенных в среднем одним нейтрофилом (фагоцитарное число).

При поступлении перед забором клеток костного мозга и до операции, т. е. через 5–7 суток после забора клеток костного мозга проводилось исследование антистрессорной устойчивости лейкоцитов крови больных путем измерения индекса стимуляции методом хемолуминесценции по Темнову А.А. и Онищенко Н.А. (2007).

Общий объем выполненных клинических и лабораторных исследований, включенных в статистическую обработку, представлен в табл. 2.

Таблица 2

Общее количество клинических и лабораторных исследований

Вид лабораторных исследований	Количество больных	Количество выполненных исследований
1. Клинические анализы крови: Формула крови Биохимия крови	130	Более 1000
2. Микробиологические исследования (посевы): Из крови Из трахеи Из раны	12	17 20 66
3. Иммунологическое обследование Кровь больных Кровь здоровых доноров	47 25	Более 750
4. Выделение, культивирование и подготовка КKM для трансплантации	78	78
5. Исследование цитокинов в среде после культивирования клеток костного мозга	10	30
Всего		Более 1960

Послеоперационные иммунозависимые осложнения у больных оценивали по следующим показателям: частота развития послеоперационных инфекционных осложнений (ПИО); летальность, ассоциированная с инфекцией (ЛАИ); тяжесть инфекции (ТИ), которая рассчитывалась как отношение количества больных, умерших от инфекции, к общему числу больных с инфекционными осложнениями; клиническую диагностику развития полиорганной дисфункции/недостаточности (ПОН) проводили по классификации, предложенной Чаленко В.В. (1998), которая учитывает 4 степени нарушения функций каждой системы организма (удовлетворительная функция, компенсированная недостаточность, декомпенсированная недостаточность, несостоятельность).

Технология получения, подготовки и применения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга включала: получение костномозговой взвеси клеток (50–100 мл) в предоперационном периоде (за 5–7 суток до операции) из подвздошной кости под местной анестезией в условиях операционной, причем процедура забора клеток костного мозга вызывала модуляцию иммунорегуляторных реакций в организме (повышение и понижение содержания лимфоцитов в крови в среднем на 7,6 и 8,1% соответственно); выделение и культивирование мононуклеарных ККМ в асептических условиях в ламинарном боксе с использованием чашек Петри и посевом клеток в концентрации $2,5\text{--}3 \cdot 10^6$ кл/мл сроком на 5–7 суток; подготовку взвеси аутологичных ККМ для трансплантации больному. О повышении иммунорегуляторной активности культивированных клеток костного мозга судили по накоплению провоспалительных цитокинов в культуральной среде и по изменению фенотипического состава мононуклеарных клеток после культивирования. Активированные клетки трансплантировали интрамиокардиально и интракоронарно, т. к. изучение иммунокорректирующей активности этих клеток у больных с АКШ проводилось по заказу Минздравсоцразвития РФ (регистрационный номер 0120.0 505699 от 08.06.05) в рамках темы: «Трансплантация аутологичных стволовых клеток костного мозга для лечения хронической сердечной недостаточности», срок выполнения работы 01.2005–12.2010.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.0.

При статистическом анализе фактических данных рассчитывали частоты встречаемости и достоверность различий частот при помощи критерия «хи-квадрат». Частотные диаграммы приводили с 95% доверительными интервалами (Герасимов А.Н., 2007). Распределение числовых показателей в подгруппах сравнивали при помощи непараметрических критериев Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Достоверность различий числовых показателей сравниваемых групп определяли при помощи критериев Стьюдента и дисперсионного анализа.

При недостаточном количестве наблюдений и некомпактности распределения значений, когда использование асимптотических критериев было неправомерно (Герасимов А.Н., 2007), использовали аналогичные непараметрические методы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В связи с тем что средний возраст в сравниваемых группах был неодинаков, при оценке различий исследуемых величин между группами рассчитывали не только коэффициенты корреляций числовых показателей с номером группы, но также частный коэффициент корреляции под контролем возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика состояния иммунной системы у больных до и после АКШ.

Значение интраоперационного введения ККМ для коррекции иммунного гомеостаза

Из 130 больных, поступивших на операцию АКШ, предоперационный иммунный статус был изучен у 47 больных. У этих больных исследовали популяционный состав лимфоцитов, состояние клеточного иммунорегуляторного звена, показатели гуморального иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. Контролем служили здоровые доноры крови ($n = 25$). При сравнении популяционного состава лимфоцитов у кардиохирургических больных была обнаружена тенденция к снижению суммарного содержания лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, однако содержание НК-клеток у этих больных было достоверно повышено ($29,1 \pm 4,3\%$ против $12,7 \pm 2,8\%$ у здоровых доноров крови, $p < 0,011$).

Среди показателей клеточного иммунорегуляторного звена отмечалась тенденция к снижению CD4 и CD8 и к повышению иммунорегуляторного индекса ($2,9 \pm 0,4$ против $1,9 \pm 0,1$ у здоровых доноров крови, $p = 0,076$).

Показатели гуморального иммунитета (В-лимфоциты, IgG, IgA, IgM) практически не отличались от контроля, однако содержание циркулирующих иммунных комплексов было достоверно выше – $579 \pm 94,5$ усл. ед. против 300 ± 10 усл. ед. у здоровых доноров крови, $p = 0,038$.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов было выявлено достоверное снижение их функциональной активности. Мы установили, что у больных в предоперационном периоде уже снижен фагоцитоз – $35,8 \pm 5,4\%$ против $75 \pm 5\%$ у здоровых доноров крови, $p < 0,001$, – т. е. снижено количество нейтрофилов, захватывающих микробные клетки, а также снижен фагоцитарный индекс – $2 \pm 0,3$ против $5,5 \pm 1,5$ у здоровых доноров крови, $p < 0,004$, который свидетельствует таким образом о сни-

жении количества микробных клеток в фагоцитах по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствовали о снижении в организме больных в предоперационном периоде прежде всего противоинфекционной защиты.

Для выяснения причин отсутствия достоверных различий среди основных показателей клеточного и гуморального звена иммунитета мы провели исследование этих показателей, разбив их на три группы, чтобы установить процент больных с повышенными, пониженными и нормальными значениями исследуемых показателей.

Было установлено, что среди больных в предоперационном периоде были больные с нормальными, с повышенными, а также с пониженными значениями показателей клеточного и гуморального звена. Наиболее часто встречались больные с повышенными показателями нейтрофилов, NK-клеток, IgG, IgA, ЦИК, IL2R. Наиболее часто пониженные показатели встречались у больных при изучении общих лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), ИРИ, В-лимфоцитов, IgM, фагоцитоза и фагоцитарного индекса. Эти исследования, свидетельствующие о нарушении распределения иммунологических показателей среди больных, заставляют признать, что у оперирующихся больных имеет место не только выраженный дефицит противоинфекционной защиты (до 85% больных), но и выраженный дефицит функциональной активности клеточного звена иммунитета (от 57,2 до 85% больных), что указывает на возможность развития у них органических дисфункций и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, тем более что сама операция в условиях искусственного кровообращения усугубляет эти нарушения.

Для оценки целесообразности применения КKM с целью коррекции иммунного статуса у больных нами были изучены особенности иммунного статуса у больных в группах АКШ и АКШ + КKM в раннем послеоперационном периоде (1–17-е сутки), когда отчетливо проявляется возникновение иммунодефицитного состояния, наступает развитие инфекционных осложнений и когда начинает проявляться иммунорегуляторное действие КKM. Нами анализировались показатели клеточного и гуморального звена иммунитета, а также показатели фагоцитоза у выживших и умерших больных, имеющих осложненное течение послеоперационного периода (послеоперационные инфекционные осложнения и полиорганная дисфункция). При сравнительном изучении этих двух групп больных особый интерес представляло изучение показателей иммунитета у выживших больных, у которых могли быть выявлены корректирующие механизмы воздействия КKM на иммунный статус. В табл. 3 и 4 представлены показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза у выживших и умерших больных в группах АКШ и АКШ + КKM при осложненном течении послеоперационного периода.

Таблица 3

Характеристика показателей клеточного звена иммунитета у больных в группах АКШ и АКШ + ККМ при осложненном течении послеоперационного периода

Показатель	После АКШ (группа сравнения, 1–17-е сут п/о, n = 12)			После АКШ + ККМ (исследуемая группа, 1–17-е сут п/о, n = 3)			Норма		
	Выжившие (n = 7)			Выжившие (n = 3)			Умершие (n = 0)		
	%	мкл	мкл	%	мкл	мкл	%	мкл	мкл
Лейкоциты	11440 ± 898*		9844,4 ± 767	7061,1 ± 805	0		4000–9000		
Лимфоциты	13,1* ± 1,47	1364 ± 184	1073,2 ± 149	28 ± 4,5	1737,8 ± 199	0	19–39	1800–2500	
T-лф (CD3+)	35,2 ± 3,7*	486,3 ± 88	672,9 ± 114	63,1 ± 3,5	941,4 ± 184	0	60–75	1100–1700	
Tх (CD4+)	21,3 ± 2,3*	152,7 ± 32	267,7 ± 96	39,8 ± 4,4	396,8 ± 100	0	39–50	600–700	
Tс/ц (CD8+)	12,2 ± 1,6*	97,7 ± 22*	129,6 ± 31	24,3 ± 0,2	270,2 ± 59	0	29–45	270–350	
ИРИ (CD4/CD8)	2,3 ± 0,2		1,5 ± 1,3	2,1 ± 0,3	0		1,8–2,0		
NK (CD16+)	7,6 ± 2,1	105,1 ± 37	111,8 ± 20	12,3 ± 2,9	196,4 ± 62	0	8–17	88–290	

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем у выживших больных в группе АКШ + ККМ.

Из табл. 3 видно, что у больных в группе АКШ + КKM имеют место достоверно более низкие значения показателей лейкоцитоза, более высокое общее содержание лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Тх и Тс/ц по сравнению с выжившими больными в группе АКШ. Эти результаты указывают на способность мононуклеарных КKM корригировать клеточное звено иммунитета, которое, как мы полагаем, должно способствовать снижению количества и тяжести органных дисфункций у больных, т. к. Т-клеточное звено иммунитета ответственно за реализацию восстановительных процессов в органах (Бабаева А.Г., 2009).

Таблица 4

**Характеристика показателей фагоцитоза у больных
в группах АКШ и АКШ + КKM при осложненном течении
послеоперационного периода**

Показатель	После АКШ (группа сравнения, 1–17-е сутки п/о, n = 12)		После АКШ+КKM (исследуемая, группа 1–17-е сутки п/о, n = 3)		Норма
	Выжившие (n = 7)	Умершие (n = 5)	Выжившие (n = 3)	Умершие (n = 0)	
Фагоцитоз, %	38 ± 3,4*	52,3 ± 5,7	59,6 ± 5,9	0	70–80
Фаг. индекс, микробн. тел	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	3,4 ± 0,3	0	4–7
НСТ-спонт., у. е.	345 ± 65	368 ± 140	190 ± 98	0	80–99
НСТ-индуц., у. е.	349 ± 69	452 ± 150	218 ± 74	0	130–152

Примечание. *– $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем у выживших больных в группе АКШ + КKM.

Более низкие значения показателей лейкоцитоза и позитивная динамика показателей фагоцитоза (табл. 4) также должны были служить предикторами снижения частоты развития инфекционных осложнений в группе АКШ + КKM. Коррекцию показателей фагоцитоза и клеточного звена иммунитета мы связываем с повышением антистрессорной устойчивости лейкоцитов крови больных после введения активированных мононуклеарных клеток костного мозга больным во время операции. У умерших больных в группе АКШ показатели фагоцитоза и клеточного звена иммунитета либо изменялись недостоверно, либо даже ухудшались, что подтверждало выявленную нами у этих больных ареактивность (несостоятельность) иммунной системы. Показатели гуморального иммунитета в двух группах выживших больных достоверно не различались.

Выявленные нами различия в иммунном статусе больных в группе АКШ и АКШ + КKM с осложненным течением послеоперационного периода потребовали оценить состояние неспецифической резистентности больных этих двух групп к действию возбудителей инфекционных осложнений.

Характеристика противoinфекционной резистентности больных после АКШ (в группах АКШ и АКШ + ККМ)

Достоверное повышение показателей фагоцитоза и улучшение показателей клеточного звена иммунитета у больных в группе АКШ + ККМ по сравнению с больными в группе АКШ позволило предположить, что забор и введение активированных клеток костного мозга должно вести к формированию в организме противoinфекционной резистентности, и это должно найти отражение: в меньшей частоте высевов микробных клеток из клинически значимых субстратов (кровь, трахея, рана), в меньшем спектре высеваемых возбудителей, а также в меньшем количестве высевов каждого возбудителя из клинически значимых локусов.

Таблица 5

Возбудители послеоперационных инфекционных осложнений, высеваемые из организма больных в группах АКШ и АКШ + ККМ

Возбудители	Группа	Количество наблюдений			p
		АКШ + ККМ n = 78	АКШ n = 52	Всего n = 130	
<i>S. aureus</i> *		0	4	4	0,024
<i>S. epidermidis</i>		1	4	5	>0,05
<i>S. saprophyticus</i>		0	1	1	>0,05
<i>S. haemolyticus</i>		0	1	1	>0,05
COS		0	2	2	>0,05
<i>Micrococcus spp.</i>		0	1	1	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>		1	2	3	>0,05
<i>Streptococcus mitis</i>		1	0	1	>0,05
<i>Enterococcus spp.</i>		0	1	1	>0,05
<i>Enterococcus faecalis</i> *		0	5	5	0,009
<i>Candida</i>		1	2	3	>0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *		0	4	4	0,024
<i>Flavimonas oryzihabitans</i>		0	1	1	>0,05
НФГОБ		0	2	2	>0,05
Кол-во высевов всего		4	30	34	<0,001

Проведенные микробиологические исследования у всех больных с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде (n = 12) подтвердили, что из большого перечня возбудителей (табл. 5) в группе АКШ (n = 9) возбудители инфекционных осложнений высеивались до 30 раз, тогда как в группе АКШ + ККМ (n = 3) возбудители инфекционных осложнений высеивались только 4 раза.

Подтверждением меньшей частоты и степени инфицирования клинически значимых локусов при использовании ККМ служит также сужение

спектра высеваемой микрофлоры (табл. 6), снижение количества высева- ний микрофлоры на каждого инфицированного больного из клинически значимых локусов (кровь, трахея и рана), а также более низкая степень контаминации раневой поверхности и сниженная потребность в назна- чении антибиотиков у больных в группе АКШ + КKM по сравнению с группой АКШ.

Таблица 6

Спектр выделяемой микрофлоры из разных биосубстратов у больных в группах АКШ и АКШ + КKM

Группы	Кровь	Трахея	Рана
АКШ + КKM	<i>S. mitis</i>	<i>Candida</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>Streptococcus spp.</i>
АКШ	<i>Pseudomonas aeru- ginosa</i> , <i>S. epidermi- dis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>Micrococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i>	<i>Pseudomonas aeru- ginosa</i> , <i>Flavimonas oryzihabitans</i> , НФГОБ, <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Enterococ- cus spp.</i> , <i>Candida</i> , <i>Bacillus cereus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , НФГОБ, <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>COS</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>E. faecalis</i>

Коррекция иммунного статуса и выраженное повышение противоин- фекционной резистентности больных в группе АКШ + КKM привели к позитивным изменениям в клиническом состоянии этих больных, что вы- разилось достоверным снижением числа иммунозависимых осложнений (послеоперационные инфекционные осложнения и полиорганная недо- статочность) в группе больных с интраоперационным введением клеток костного мозга.

Характеристика иммунозависимых осложнений у больных после АКШ (без и с введением КKM)

В анализируемой нами общей группе больных (n = 130) иммунозави- симые осложнения в послеоперационном периоде возникли у 15 больных (11,5%), а суммарное количество иммунозависимых осложнений соста- вило 20 (15,4%). Среди 15 больных с осложненным течением послеопе- рационного периода 5 больных умерло, из них у 2 больных имела место полиорганная недостаточность, которая сочеталась с инфекционными ос- ложнениями, а у 3 больных была только полиорганная недостаточность. Причем во всех наблюдениях гибель больных наступала на фоне разви- тия несостоятельности иммунной системы (p = 0,017).

При изучении эффективности использования клеток костного мозга для профилактики развития иммунозависимых осложнений нами был проведен отдельный анализ этих осложнений в группах АКШ и АКШ + КKM.

Было установлено, что послеоперационные иммунозависимые осложнения (инфекционные осложнения, полиорганная недостаточность и их сочетание) развивались в обеих группах, но в группе АКШ + КKM их возникновение было достоверно ниже ($p = 0,012$ и $p = 0,06$ соответственно). Проведенный расчет относительных рисков развития иммунозависимых осложнений в обеих группах также подтверждает их достоверное снижение в группе АКШ + КKM. Между тем различия в летальности, ассоциированной с инфекцией, и различия по тяжести инфекции у больных в этих двух группах отсутствовали.

Сравнивая средние сроки пребывания выживших больных в стационаре в группах АКШ и АКШ + КKM, мы установили, что у больных в группе АКШ + КKM сроки пребывания в стационаре были достоверно меньше, чем у больных в группе АКШ, и составили $14,6 \pm 0,58$ суток против $21,36 \pm 2,24$ суток ($p < 0,05$) соответственно.

Достоверно более длительные средние сроки пребывания в стационаре выживших больных после АКШ мы связали с большей частотой развития у этих больных иммунозависимых осложнений, таких как полиорганная недостаточность и послеоперационные инфекционные осложнения. В связи с этим мы провели анализ сроков пребывания больных в стационаре в группах АКШ и АКШ + КKM в зависимости от развития у них этих осложнений в послеоперационном периоде.

При сравнении влияния развития полиорганной недостаточности на среднюю длительность пребывания выживших больных в стационаре было установлено, что при развитии полиорганной недостаточности средняя продолжительность госпитального периода в группе АКШ составила $28,5 \pm 4,5$ суток, а в группе АКШ + КKM – 14 суток ($p = 0,004$). У больных с развитием послеоперационных инфекционных осложнений длительность госпитального периода в группе АКШ составила $38,7 \pm 5,73$ суток, а в группе АКШ + КKM – $22,7 \pm 7,7$ суток ($p < 0,001$). Длительность пребывания больных в стационаре в сравниваемых группах без полиорганной недостаточности составила в группе АКШ $21,02 \pm 2,3$ суток, а в группе АКШ + КKM – $14,57 \pm 0,58$ суток ($p < 0,001$); без послеоперационных инфекционных осложнений средняя длительность госпитального периода в группе АКШ составила $18,2 \pm 2,8$ суток, а в группе АКШ + КKM – $14,24 \pm 0,51$ суток ($p = 0,018$).

Выявленное нами достоверное снижение иммунозависимых осложнений (послеоперационные инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность) в группе АКШ + КKM, а также достоверное снижение сроков госпитального периода в этой группе позволяют нам предположить, что этот эффект в группе АКШ + КKM достигается за счет повышения резистентности больных к операционному стрессу путем регуляции иммунного гомеостаза, в том числе путем повышения противoinфекционной резистентности организма этих больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде отмечаются нарушения показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также показателей фагоцитоза различной степени выраженности, которые могут являться предикторами развития иммунозависимых осложнений (послеоперационных инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности) в послеоперационном периоде.

2. Повышение иммунорегуляторной активности клеток костного мозга, используемых для коррекции иммунитета у больных с ишемической болезнью сердца, достигается их предварительным культивированием в течение 5–7 суток и выражается в изменении спектра цитокинов, выделяемых ими в культуральную среду, и их фенотипического состава.

3. При трансплантации культивированных клеток костного мозга во время операций аортокоронарного шунтирования отмечается нормализация показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, стабилизация иммунорегуляторного индекса и повышение противoinфекционной резистентности (достоверное сужение спектра высеваемых возбудителей и снижение степени контаминации раневых поверхностей), что клинически подтверждает коррекцию нарушений иммунного гомеостаза.

4. Коррекция иммунного статуса создает условия для более благоприятного течения госпитального периода у больных после аортокоронарного шунтирования, что проявляется в достоверном сокращении длительности госпитального периода на 4,9 суток, в снижении частоты развития послеоперационных инфекционных осложнений на 13,5% и полиорганых дисфункций на 12,2%.

5. Трансплантация культивированных аутологичных клеток костного мозга достоверно снижает риск возникновения инфекционных осложнений и полиорганых дисфункций в послеоперационном периоде по сравнению с больными без применения клеток, что позволяет рассматривать ее в качестве альтернативного способа иммунокоррекции и профилактики иммунозависимых осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования возможности развития иммунозависимых осложнений в послеоперационном периоде в предоперационном периоде должна быть проведена оценка иммунного статуса больных.

2. У больных с признаками предсуществующего вторичного иммунодефицита показана иммунокоррекция, которая может быть осуществлена путем применения аутологичных клеток костного мозга во время операции.

3. Для восстановления сниженного иммунорегуляторного потенциала аутологичных клеток костного мозга необходимо осуществлять их предварительное культивирование (активирование) в течение 5–7 суток.

4. Контроль эффективности иммунокоррекции при использовании аутологичных клеток костного мозга необходимо осуществлять, ориентируясь на динамику показателей Т-клеточного звена иммунитета, фагоцитоза и антимикробного потенциала.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Темнов А.А., Остроумов Е.Н., Васильев К.Н., Сухачев А.А., Никольская А.О., Шумаков Д.В.* Клеточная трансплантация // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 4. – С. 94–102.
2. *Темнов А.А., Габриэлян Н.И., Никольская А.О., Савостьянова О.А., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Васильев К.Н., Сухачев А.А., Сибякина А.А.* Транспозиция культивированных клеток аутологичного костного мозга способствует профилактике и лечению иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 2. – С. 7–9.
3. *Онищенко Н.А., Темнов А.А., Никольская А.О.* Участие системы крови и иммунной системы в формировании адаптационной стратегии организма // Биологические резервы клеток костного мозга и коррекции органных дисфункций / Под ред. акад. Шумакова В.И., проф. Онищенко Н.А. – М.: Лавр, 2009. – С. 15–48.
4. *Темнов А.А., Шумаков В.И., Никольская А.О., Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А., Гуреев С.В., Онищенко Н.А.* Трансплантация аутологичных клеток костного мозга снижает частоту осложнений у больных после операции аортокоронарного шунтирования // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006. – Т. VII, № 3. – С. 48.
5. *Темнов А.А., Никольская А.О., Габриэлян Н.И., Савостьянова О.А., Гуреев С.В., Онищенко Н.А., Васильев К.Н., Сухачев А.А.* Использование аутологичных клеток костного мозга для профилактики и лечения иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных // Сборник тезисов ежегодной всероссийской и международной научной конференции «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении», Москва 24–25 мая 2006 г. – С. 83.
6. *Темнов А.А., Артамонов С.Д., Никольская А.О., Новиков В.К., Башкина Л.В., Онищенко Н.А.* Трансплантация моноклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга восстанавливает взаимосвязь иммунного статуса, соматического состояния и качества жизни больных с хроническими заболеваниями внутренних органов // Сборник тезисов ежегодной всероссийской и международной научной конференции «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении», Москва 24–25 мая 2006 г. – С. 84.
7. *Темнов А.А., Никольская А.О., Башкина Л.В., Гуреев С.В., Онищенко Н.А., Сухачев А.А., Васильев К.Н.* Предварительная иммунокоррекция и культи-

вирование клеток костного мозга повышают функциональную активность и изменяют фенотипический состав моноклеарной фракции клеток костного мозга у больных с хронической патологией // Сборник тезисов ежегодной всероссийской и международной научной конференции «Стволовые клетки и перспективы их использования в здравоохранении»; Москва 30–31 мая 2007 г. – С. 109–110

8. **Никольская А.О., Габриэлян Н.И., Темнов А.А., Онищенко Н.А., Гуреев С.В.** Интрамиокардиальное введение аутологичных клеток костного мозга снижает частоту иммунозависимых осложнений и повышает качество жизни больных после операции аортокоронарного шунтирования // Материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», Москва, ЦИТО, 25–26 апреля 2007 г. – С. 177–178.
9. **Никольская А.О., Савостьянова О.А., Спирина Т.С., Онищенко Н.А., Темнов А.А., Гуреев С.В., Габриэлян Н.И.** Интраоперационное применение аутологичных клеток костного мозга снижает частоту и тяжесть инфекционных осложнений у больных при аортокоронарном шунтировании в послеоперационном периоде // IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова. Москва, 9–10 ноября 2008 г. – С. 261.
10. **Никольская А.О., Савостьянова О.А., Спирина Т.С., Башкина Л.В., Онищенко Н.А., Темнов А.А., Гуреев С.В., Габриэлян Н.И., Сускова В.С.** Интрамиокардиальное применение аутологичных культивированных клеток костного мозга корректирует иммунный статус и снижает частоту инфекционных осложнений у больных при аортокоронарном шунтировании // Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии», Москва 3–4 декабря 2009 г. // Вестник трансплантологии и искусственных органов». – Т. XI, Приложение. – С. 119–120.
11. **Никольская А.О., Савостьянова О.А., Спирина Т.С., Башкина Л.В., Онищенко Н.А., Гуреев С.В., Габриэлян Н.И., Сускова В.С.** Интраоперационное введение культивированных клеток аутологичного костного мозга стимулирует противoinфекционную резистентность кардиохирургических больных и снижает частоту иммунозависимых осложнений в послеоперационном периоде // Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов, Москва, 8–10 октября 2010 г. – С. 256–257.

Патент:

«Способ профилактики и лечения иммунозависимых осложнений у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде» // Патент на изобретение № 2326679. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.06.2008.

Пичугина Инна Сергеевна

**НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА
У ПАЦИЕНТОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО
ДИАЛИЗА ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ПОЧКИ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.24. – трансплантология и искусственные органы

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук,
профессор

Ватазин Андрей Владимирович

Гаппаров Минкаил Магомед Гаджиевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Основные физиологические принципы применения постоянного амбулаторного перитонеального диализа были разработаны и обоснованы в 1976–1978 гг. R.P. Povich и J.W. Moncrief, что позволило с успехом внедрить этот вид диализа в широкую клиническую практику. К настоящему времени эффективность данной методики почечной замести-

тельной терапии (ПЗТ) не вызывает сомнения и количество пациентов, получающих такое лечение, стремительно растет [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2007].

Перитонеальный диализ (ПД) (анат. peritoneum – брюшина: греч. dialysis – разложение, отделение) – метод очищения крови от эндогенных и экзогенных токсинов. Он основан на принципе уравнивания концентраций веществ в растворах, разделенных полупроницаемой мембраной. В качестве своеобразной биологической диализной мембраны используется брюшина. При проведении ПД диализирующий раствор через катетер вводится в брюшную полость и оставляется там на 5–6 часов. Замену производят 3–4 раза в сутки ежедневно и постоянно [Twardowski Z.J., 2006]. Большая поверхность брюшины (у человека она составляет около 20 000 см²), тонкий мезотелиальный покров, обильный крово- и лимфоток, постоянное перемешивание раствора создают возможность для значительного трансмембранного перемещения веществ, включая воду, электролиты, азотсодержащие продукты метаболизма, пептиды [Twardowski Z.J., 2006]. Но необходимо учитывать, что с диализирующим раствором удаляется и некоторое количество плазменных белков.

К сожалению, использование ПД почти у половины больных ограничивается лишь 5 годами, по истечении которых он оказывается несостоятельным, а пациенты нуждаются в переводе на гемодиализ [Mebrotra R. и соавт., 2000; Schaubel D.F. и соавт., 2001; Андрусев А.М., 2005]. Неблагоприятный исход ПД в значительной мере обусловлен факторами, непосредственно связанными с самой методикой его проведения. В первую очередь это функциональная недостаточность брюшины вследствие длительного контакта с диализирующим раствором [Jordaan A. и соавт., 2007; Gupta S. и соавт., 2007] и диализные перитониты [Han S.H. и соавт., 2007; Lee S.C. и соавт., 2008]. Как свидетельствуют многочисленные исследования, со временем у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН) и получающих ПЗТ, могут возникать серьезные нарушения питания, включая белково-энергетическую недостаточность (БЭН). БЭН имеет важное прогностическое значение, поскольку оказывает влияние на уровень заболеваемости и выживаемость этого контингента больных [Bossola M. и соавт., 2005; Dong J и соавт., 2007; Kanno Y. и соавт., 2007]. Признанным маркером БЭН считают гипоальбуминемию, выраженность которой во многом зависит от степени ХПН.

Прогностическая значимость исходного уровня альбумина крови для отдаленных результатов ПД показана многими исследователями [Reyes M.J. и соавт., 2007; Contreras-Velázquez J.C. и соавт., 2008]. Так, известно, что при уровне сывороточного альбумина выше 40 г/л как в условиях перитонеального, так и гемодиализа показатели летальности на более низкие. При уровне сывороточного альбумина ниже 30–35 г/л на-

блюдается их резкое возрастание [Heaf J.G. и соавт., 2005]. Несмотря на свою безусловную ценность в клинике, альбумин может быть нечувствителен к изменениям нутритивного статуса и, напротив, находится под влиянием непищевых факторов [Woodrow G. и соавт., 2004; de Mutsert R. и соавт., 2009]. Учитывая, что уровень альбумина зависит от многих факторов, представляется целесообразным расширить круг клинико-биохимических показателей нутритивного статуса пациентов перитонеального диализа до и после трансплантации почки.

В этой связи особое значение принадлежит оптимизации методов оценки нутритивного статуса: клинико-биохимические показатели, антропометрия, оценка диеты (потребление пищевых веществ) для применения среди больных, на перитонеальном диализе до и после трансплантации почки [Sutton D. и соавт., 2007; Prasad N. и соавт., 2007; Sanabria M. и соавт., 2008; Luis D. и соавт., 2008].

Именно поэтому обоснование эффективности использования энтеральной смеси и диализирующего раствора, обогащенного аминокислотами, а также проведение мониторинга клинико-лабораторных и инструментальных показателей является важной клинической задачей.

Вместе с тем специальных исследований, посвященных данной теме, не проводилось. Именно это определило актуальность исследования.

Цель исследования

Провести клинико-лабораторную оценку состояния нутритивного статуса у больных ХПН, получающих перитонеальный диализ до и после трансплантации почки, и возможности интракорпоральной и энтеральной коррекции белково-энергетической недостаточности.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм клинических и лабораторных критериев диагностики белково-энергетических нарушений у больных ХПН, находящихся на перитонеальном диализе до и после трансплантации почки.
2. Оценить факторы риска развития белково-энергетической недостаточности у больных ХПН, получающих почечную заместительную терапию ПД в предтрансплантационном периоде.
3. Изучить биохимические особенности белкового обмена у больных ХПН на ПД до и после трансплантации почки.
4. Обосновать эффективность интракорпоральной и энтеральной коррекции белково-энергетической недостаточности до и после трансплантации почки.
5. Разработать клинико-биохимические критерии эффективности применения диализирующего раствора, обогащенного аминокислотами, а также энтеральной смеси у пациентов перитонеального диализа до и после трансплантации почки.

Научная новизна

В настоящей работе изучены основные маркеры нарушения питания, факторы риска, приводящие к расстройствам нутритивного статуса у больных ХПН, получающих ПД до и после трансплантации почки.

Обоснована прогностическая значимость ранней диагностики белково-энергетических нарушений и необходимость активных методов лечения. Впервые проведен анализ результатов интракорпоральной с использованием диализирующего раствора, обогащенного аминокислотами, а также энтеральной коррекции БЭН на основе клинических биохимических анализов, антропометрии, биоимпедансометрии и опросно-анкетных данных (потребление пищевых веществ). На основании полученных данных разработаны клинико-биохимические критерии эффективности применения энтеральной смеси и диализирующего раствора с аминокислотами у больных ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований позволили дать клиническую оценку влияния белково-энергетических нарушений на уровень заболеваемости больных ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки.

Предложен способ оценки нутритивного статуса у больных ХПН, получающих ПД до и после трансплантации почки, и сформулированы конкретные показания к проведению интракорпоральной и энтеральной коррекции БЭН.

Разработан алгоритм диагностики, профилактики и лечения перитонеальных больных до и после трансплантации почки, имеющих нарушения нутритивного статуса. Результаты проведенных исследований использованы для оптимизации методов лечения, позволяют пролонгировать сам метод коррекции белково-энергетических нарушений и применить его в клинической практике.

Внедрение в практику

Результаты выполненных исследований внедрены в учебный процесс кафедры эфферентной медицины, клинической и оперативной нефрологии ФУВ и практическую деятельность хирургического отделения трансплантологии и диализа ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на V конференции Российского диализного общества (М., 2007), XI, XII Конгрессе с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание» (М., 2007, 2008), 3rd Asian Chapter Meeting

of International Society for Peritoneal Dialysis (г. Хиросима, Япония, 2007), XIV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease (Марсель, Франция, 2008), Всероссийском конгрессе нефрологов (СП, 2009), на совместной научной конференции: хирургического отделения трансплантологии и диализа, отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; кафедр: эфферентной медицины, клинической и оперативной нефрологии, клинической лабораторной диагностики ФУВ ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», сотрудников ГУ «НИИ питания РАМН» (М., 2011).

Публикации

Основные положения диссертации отражены в 16 работах, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе 3 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Диагностика белково-энергетических нарушений на основе клинических биохимических анализов, антропометрии, опросно-анкетных данных (потребление пищевых веществ) являются важными составляющими ведения пациентов перитонеального диализа до и после трансплантации почки.
2. Применение метода двухчастотной биоимпедансометрии аппаратом «Медасс АВС-01» у больных ХПН на ПД до и после трансплантации почки позволяет регистрировать изменения баланса водных секторов организма и своевременно корректировать программу лечения.
3. Возникновение белково-энергетической недостаточности может быть предупреждено добавлением к диете высококалорийной энтеральной смеси, а также диализирующего раствора, обогащенного аминокислотами.
4. Контроль в динамике содержания в крови альбумина, абсолютного числа лимфоцитов, состава свободных аминокислот в крови и диализирующем растворе, тощей и жировой массы тела, кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча и окружности мышц плеча позволяет оценить эффективность энтеральной и интракорпоральной коррекция БЭН до и после трансплантации почки.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и указателя литературы, включающего 284 источника (из них 41 отечественных и 243 зарубежных). Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, включает 61 таблицу и 13 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническая характеристика обследованных больных

С целью диагностики белково-энергетической недостаточности обследовано 104 больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную терапию ПД (61 женщина и 43 мужчин в возрасте от 20 до 71) и наблюдавшихся в хирургическом отделении трансплантологии и диализа ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Средний возраст больных составил $43,5 \pm 11,6$ года.

На момент обследования продолжительность лечения ПД составляла 4–75 мес., медиана 13 (интерквартильный размах 7 и 27) месяцев. Основным заболеванием у 22 (21,18%) человек был сахарный диабет, у остальных 82 (78,82%) – различные недиабетические нефропатии. Из них у 64 (61,54%) – хронический гломерулонефрит, у 2 (1,92%) – ишемическая нефропатия, у 2 (1,92%) – гипертоническая болезнь, у 1 (0,97%) – хронический пиелонефрит, у 3 (2,88%) – поликистоз почек, у 1 (0,97%) – подагра, у 3 (2,88%) – гипертонический нефросклероз, у 1 (0,97%) – мочекаменная болезнь, у 3 (2,88%) – врожденная наследственная нефропатия и у 2 (1,92%) – васкулит. Сопутствующая патология была представлена главным образом кардиоваскулярными заболеваниями (тяжелая артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца) – 37 человек, вторичным гиперпаратиреозом – 15 человек, хроническим вирусным гепатитом В или С – 7 человек, заболеваниями щитовидной железы (диффузный или узловой аутоиммунный тиреоидит, аденокарцинома) – 5 человек.

Для оценки эффективности различных методов применения искусственных белковых смесей – интракорпорального и энтерального – в исследование были включены 56 больных (30 женщин и 26 мужчин, средний возраст $42,1 \pm 12,1$ года). Среди них 49 больных хроническим гломерулонефритом (87,5%), 3 – ишемической нефропатией (5,3%), 2 – поликистозом (3,6%), 1 – врожденной наследственной нефропатией (1,8%) и 1 – гипертоническим нефросклерозом (1,8%). Больные сахарным диабетом в исследование не включались.

Путем случайной выборки сформировали 2 группы больных.

В первую группу включили 16 больных, которые ежедневно интракорпорально использовали «Нутринил». Во вторую группу были включены 20 больных, которые перорально принимали препарат «Нутриэн-Нефро». В третьей группе (сравнения) были 20 больных, категорически отказавшиеся от приема специализированной смеси «Нутриэн-Нефро» и использования диализирующего раствора «Нутринил» (табл. 5). Программа, режим ПД и фармакотерапия в группах исследования и сравнения были

идентичными и соответствовали Европейским рекомендациям для ПД [Dombros N и соавт., 2005].

У 12 обследованных пациентов перитонеального диализа впоследствии выполнена трансплантация донорской почки и в раннем послеоперационном периоде проводился перитонеальный диализ. С целью диагностики у них нутритивных нарушений использовались физикальные, клинико-лабораторные, биохимические методы исследования и биоимпедансометрия.

На момент включения в исследование больные наблюдаемых групп не различались по полу, возрасту, длительности проведения заместительной терапии ПД, уровню гемоглобина и количеству лимфоцитов, а также показателям белкового, азотистого обмена, составу электролитов, содержанию бикарбоната и величине рН (табл. 5).

2. Метод заместительной почечной терапии.

Перитонеальный диализ

Почечную заместительную терапию ПД у всех больных проводили с использованием комплектов и диализирующего раствора (1,5%, 2,5%, 4,25% дианил с содержанием лактата 40 мэкв/л) фирмы «Baxter» (США). Во всех случаях использовали катетер, основанный на принципе двухманжеточного катетера типа Tenckhoff.

2.1. Методы исследования

Оценка нутритивного статуса больных с ХПН на ПД до и после трансплантации почки

Проводилась субъективная глобальная оценка нутритивного статуса (Detsky A.S. et al., 1987, модифицированная Enia G. et al. в 1993 г.), включающая в себя клиническую оценку 4 параметров: потеря веса, анорексия, потеря подкожно-жировой клетчатки, потеря мышечной массы [Luis D. и соавт., 2008]. Клиническое обследование включало физикальный осмотр, анализ опроса и 3-дневных пищевых дневников больных с подсчетом общей калорийности суточного рациона и суточного потребления белков, жиров, углеводов [Li F.K., 2003; Edefonti A., 2009].

Антропометрическое обследование состояло из расчета индекса массы тела (ИМТ), измерения толщины кожно-жировых складок в различных областях тела (над трехглавой мышцей плеча – КЖС_{тр.}), процентного содержания жира в организме, активной массы тела, окружности плеча (ОП), окружности мышц плеча (ОМП) и площади мышц плеча [Мартыросов Э.Г., 1993; Райхельсон К.Л. и др., 2000; Попова Т.С. и др., 2002; Daugirdas J. с соавт., 2003]. Рассчитывали иммунологический показатель: абсолютное число лимфоцитов [Попова Т.С. и др., 2002]. Вычисляли стандартизованную сумму скорости катаболизма и белковых потерь (стБВА) [Dombros N и соавт., 2005]. Для оценки адекватности дозы диа-

лиза проводили расчет КТ/Vurea [Lowrie E.G. с соавт., 2000; Lo W.K. с соавт., 2003; Lilaj T., 2005].

Использовали тест перитонеального равновесия по Twardowski Z.J. (PET-тест).

Расчитывали прогностический индекс гипотрофии (ПИГ) [(Хорошилов И.Е., 1998)]. Определяли состав тела методом биоимпедансометрии по стандартной методике с помощью программного обеспечения «ABC 01-041», анализатора «ABC-01» фирмы «Медасс» (Россия) [Иванов Г.Г. и др., 2006; Котлярова Л. В., 2007].

Лабораторные методы исследования

Биохимические показатели (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, холинэстераза, креатинин, мочеви́на) и электролиты сыворотки крови определяли по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе «Hitachi-912» (Япония): общий белок – колориметрическим биуретовым методом; альбумин – с бромкрезоловым зеленым; холинэстеразу, щелочную фосфатазу – ферментативным методом; электролиты крови – ионоселективным методом; мочеви́ну мочи – уреазным методом по салицилат-гипохлоритной реакции по конечной точке; мочеви́ну плазмы – кондуктивным методом по конечной точке; креатинин диализирующего раствора – по цветной реакции Яффе, по методу Поппера. Разделение белков сыворотки крови проводилось методом электрофореза на мембранах ацетатцеллюлозы с последующей компьютерной обработкой. Определение С-реактивного белка проводилось иммунотурбидиметрическим методом с использованием диагностических наборов фирмы Рош (Германия) на биохимическом анализаторе «Hitachi-912». Гемоглобин и количество лимфоцитов в периферической крови – на гематологическом анализаторе «Controvers-digicell-800» (США). Определение pH и бикарбоната крови (HCO_3^-) проводили на аппарате «Stat Profile Ultra-10» (США). Интактный паратиреоидный гормон (ПТГ) определяли радиоиммунологическим методом на автоматическом анализаторе фирмы Сименс «Immulite-2000» (Германия). Белок в моче и диализирующем растворе – на аппарате «Микролаб-600» (Россия) с использованием в качестве реактива пирогаллолового красного. Определение свободных аминокислот сыворотки крови и диализирующего раствора проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, с использованием флуоресцентного детектора жидкостного хроматографа фирмы Agilent Technologies 1999 (США).

С целью оценки эффективности различных способов коррекции белково-энергетической недостаточности у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПД, применялись специализированные белковые смеси.

1. «Нутринил ПД 4», представляет собой разновидность диализирующего раствора, дополнительно содержащего 1,1% аминокислот, обеспечивающего при однократном применении 25% суточной потребности

белка. Состав: аланин – 951 мг, аргинин – 1071 мг, валин – 1393 мг, гистидин – 714 мг, глицин – 510 мг, изолейцин – 850 мг, кальция хлорид – 184 мг, лейцин – 1020 мг, лизина гидрохлорид – 955 мг, магния хлорид – 0,051 мг, метионин – 850 мг, натрия лактат – 4480 мг, натрия хлорид – 5380 мг, пролин – 595 мг, серин – 510 мг, тирозин – 300 мг, треонин – 646 мг, триптофан – 270 мг, фенилаланин – 570 мг. И хотя смесь не влияла на калорийность рациона, применение «Нутринила» позволило добиться улучшения самочувствия больных, приверженности их к соблюдению диетических рекомендаций, что, в свою очередь, привело к увеличению потребления основных пищевых веществ и калорийности рациона.

2. Включение в питание энтеральной смеси «Нутриэн-Нефро» обогатило рацион за счет содержания в ее составе высоко биологически ценного, нативного белка молочной сыворотки, L-гистидина, среднепочечных жирных кислот, полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -6 и ω -3 (4,2:1), минеральных веществ (хлорид магния, цитрат калия, фосфат кальция, цитрат натрия, карбонат кальция, хлорид натрия, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, хлорид марганца, хлорид хрома, йодид калия, молибдат аммония, селенит натрия), витаминов (аскорбиновая кислота, никотинамид, токоферол ацетат, пантотенат кальция, пиридоксин гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, рибофлавин, ретинол ацетат, фолиевая кислота, d-биотин, филлохинон, цианокобаламин, холекальциферол), холина. Между тем в «Нутриэн-Нефро» снижено содержание электролитов (калия, натрия), фосфора, витаминов А и D, что важно для больных с ХПН.

От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в проводимых клинических исследованиях по оценке эффективности диетотерапии с применением специализированной смеси «Нутриэн-Нефро» (изготовитель «Нутритек», Россия, номер государственной регистрации 77.99.19.4.У.5482.6.09. от 30.06.2009 г.) и диализирующего раствора «Нутринил ПД 4» (изготовитель «Baxter», США, номер государственной регистрации 015323/01, 20.11.2003 г.).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Biostat» и пакета статистических программ Microsoft Excel для Windows. Различия между средними значениями для признаков с нормальным распределением оценивали по критерию Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального – по критерию Манна–Уитни (сравнение 2 независимых групп), критерию Краскела–Уоллеса (сравнение 3 независимых групп) и непараметрическому критерию Данна для множественных сравнений. Для сравнения относительных величин применяли критерий χ^2 . Для определения корреляции параметров использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы считался равным 0,05. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего и медианы с интерквартильным размахом.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Состояние пищевого статуса больных с ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки

Анализ нутритивных параметров, включенных в комплексную методику оценки пищевого статуса у наблюдаемых больных, показал следующее (табл. 1).

ИМТ колебался от 15,8 до 38,3 кг/м², у половины больных он находился в пределах рекомендуемых значений (18,5–24,9 кг/м²), а у 47 (45,2%) превышал таковой. Очень похожая закономерность регистрировалась и в отношении толщины КЖСтр.: у 34 (79,1%) мужчин и 48 (78,7%) женщин она превышала стандартные показатели (10,5–9,5 мм для мужчин и 14,5–13,0 мм для женщин); медиана составила соответственно 16 (11,5; 22,5) и 23 (17; 27) мм.

ОМП, наоборот, у большинства больных (69,8% мужчин и 57,4% женщин) не достигала диапазона стандартных параметров (23,0–25,7 см для мужчин и 21,0–23,4 см для женщин) [Луфт В.М., Ткаченко Е.И., 1993, Попова Т.С. и др., 2002]. Содержание альбумина в сыворотке крови колебалось от 27 до 45, медиана 36 (35;38) г/л; у 61 (58,7%) больного она превышала 35 г/л, у остальных равнялась или не достигала целевого показателя.

Таблица 1

Комплексная оценка нутритивного статуса больных с ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки (медиана и интерквартильный размах)

Исследуемые параметры	Нормы	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)
ИМТ, кг/м ²	26,0–19,0	27,1 (24,4; 29,3)	23,8 (22,5; 27,4)	20,5 (18,9; 21,6)*
КЖС ^{тр.} , мм:				
– мужчины	10,5–9,5	20,5 (16,5; 24,8)	17 (14,5; 23)	9,5 (8,3; 12)*
– женщины	14,5–13,0	27 (23; 29)	21 (18; 25)	11 (10; 14)*
ОМП, см:				
– мужчины	25,7–23,0	22,5 (21,5; 24,2)	21 (19,5; 23,9)	21,7 (20; 22,2)*
– женщины	23,5–21	22,6 (20,8; 24,1)	20,2 (18,9; 22,2)	18,2 (17,5; 19,5)*
Альбумин сыворотки, г/л	>35	38 (36; 39)	36 (35; 38)	33 (32; 33)
Лимфоциты крови, 10 ³ /мл	>1,8	1,7 (1,6; 1,8)	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)*
ПИГ, %	0–20	10,9 (1,9; 21,3)	23,3 (16; 39,7)	37,8 (25,9; 44,5)*
Комплексная оценка, баллы	0–1	1 (0; 1)	3 (2; 3)	7 (6; 8)*

Примечание. * Различия между группами достоверны (p < 0,001).

Диапазон абсолютного количества лимфоцитов в 1 мл периферической крови был достаточно широк – $0,7-2,1 \times 10^3$, но лишь у 17 (16,3%) больных этот показатель достигал рекомендуемых для нормального пищевого статуса значений (более $1,8 \times 10^3$ в 1 мл) [Луфт В.М., Ткаченко Е.И., 1993; Попова Т.С. и др., 2002].

Результаты сравнительного анализа групп больных, не имеющих (1-я группа) и имеющих легкую (2-я группа) и среднетяжелую (3-я группа) БЭН по основным демографическим и клинико-лабораторным характеристикам представлены в табл. 2. Больные без недостаточности питания и имеющие легкую и среднетяжелую БЭН, не различались по полу и возрасту; страдающие сахарным диабетом одинаково часто присутствовали во всех 3 группах.

К моменту данного исследования средняя продолжительность заместительной терапии ПД была идентична для любой категории больных. Средний показатель суммарного недельного КТ/V urea также оказался сопоставим во всех группах, но КТ/V urea $> 2,0$ определялся у трети больных 1-й и 2-й групп (34,8 и 40,0% соответственно) и более чем у половины больных (56,5%) 3-й группы.

Анемический синдром встречался у всех больных, но при практически одинаковой его распространенности (Hb < 110 г/л у 78,3; 85,7 и 91,3% больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, $p = 0,355$), а также сопоставимом числе больных, получающих препараты экзогенного эритропоэтина (ЭПО), и сопоставимой недельной дозе этих препаратов выраженность анемии преобладала среди больных 3-й группы.

Анализ кислотно-щелочного баланса показал, что компенсированный и декомпенсированный метаболический ацидоз был равномерно представлен как среди больных без нарушения питания, так и среди больных с легкой и среднетяжелой БЭН – 55,6% и 63,6% соответственно; рН крови менее 7,35 определялась всего лишь у нескольких больных – 4,3%, 5,7% и 4,3% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах.

Из 104 больных остаточная функция почек (суточный диурез ≥ 500 мл) сохранялась у 53 больных; суммарный недельный КТ/V urea (объем распределения колебался в пределах 1,7 – 3,7 (медиана 2,0, интерквартильный размах 1,7; 2,2).

Отношение концентрации креатинина в диализирующем растворе к концентрации креатинина в плазме крови в РЕТ по Twardowski Z.J равнялось 0,62–1,2; средневысокие и высокие транспортные характеристики брюшины имели 83,7% больных. В группе больных без признаков недостаточности питания чаще регистрировалась остаточная функция почек, а также низкие и средненизкие транспортные характеристики брюшины, а во 2-й и 3-й группах преобладали больные с анурией и высокими и средневысокими транспортными характеристиками брюшины (табл. 3).

Таблица 2

**Демографические и клинико-лабораторные характеристики
больных с ХПН на ПД до трансплантации почки
(медиана и интерквартильный размах)**

Исследуемые параметры	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)	р
Пол (м/ж), %	39,1 / 60,9	42,9 / 57,1	43,5 / 56,5	н/д
Возраст, лет	46 (37; 55)	44 (28; 58)	37 (27; 48)	н/д
Сахарный диабет, % больных	19,6	22,9	21,7	н/д
Сопутствующие заболевания, % больных	43,5	51,4	52,2	н/д
Длительность ПД, мес.	15 (7; 27)	12 (7; 29)	12 (8; 30)	н/д
Суммарный недельный КТ/V urea	1,9 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)	2,2 (1,9; 2,3)	н/д
Гемоглобин, г/л	100 (90; 110)	97 (85; 107)	95 (82; 99)	0,031
Лечение препаратами ЭПО:				
– доза, ЕД/неделя/пациент	2000 (0; 3750)	0 (0; 2000)	0 (0; 2000)	н/д
– число больных, %	52,2	37,1	39,1	н/д
Показатели крови				
рН	7,46 (7,44; 7,5)	7,44 (7,39; 7,5)	7,44 (7,42; 7,45)	н/д
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	24,3 (19,9; 26,8)	23,3 (19,4; 27,0)	23,4 (21,6; 25,6)	н/д
Калий, ммоль/л	4,3 (4,0; 4,6)	4,5 (4,1; 4,9)	4,3 (3,8; 4,6)	н/д
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,1)	н/д
Кальций общий, ммоль/л	2,1 (2,0; 2,3)	2,2 (2,0; 2,2)	2,0 (2,0; 2,2)	н/д
Фосфор, ммоль/л	2,0 (1,8; 2,2)	2,1 (1,9; 2,3)	1,9 (1,6; 2,1)	н/д
Магний, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	н/д
Паратиреоидный гормон, пг/мл	503 (280; 700)	500 (345; 850)	570 (215; 805)	н/д
ПТГ > 450 пг/мл, % больных	44,4	44,1	44,4	н/д
Щелочная фосфатаза, ед/л	114 (91; 178)	119 (88; 211)	118 (93; 150)	н/д

Таблица 3

Факторы риска развития белково-энергетической недостаточности у пациентов перитонеального диализа в предтрансплантационном периоде (медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)	p
Диализный перитонит, 1 эпизод/мес. ПД	25,2	16,9	12,9	<0,001
Потеря белка с диализатом, г/сут	8,9 (7,3; 10,8)	8,5 (7,0; 9,8)	11,6 (10,0; 14,3)	<0,001
Общая потеря белка, г/сут.	9,8 (7,6; 11,5)	9,5 (8,0; 11,0)	13,5 (10,1; 15,8)	<0,001
Транспортные характеристики брюшины, % больных:				
– НТ – СНТ	28,3	3,2	4,3	0,025
– ВТ – СВТ	71,7	96,8	95,7	
Остаточная функция почек (сут. диурез ≥ 500 мл), % больных	58,7	34,3	34,8	0,048

Примечание. НТ – низкий транспортер; СНТ – средненизкий транспортер; ВТ – высокий транспортер; СВТ – средневысокий транспортер.

Другим фактором, ассоциированным с развитием БЭН, оказалась частота перенесенных эпизодов диализного перитонита: они имели место только у трети больных 1-й группы – 34,8% и в два раза чаще встречались у больных с наличием синдрома недостаточности питания – 77,6%. В период проведения ПД до момента исследования зарегистрировано 118 эпизодов диализного перитонита, или 1 эпизод на 17,9 мес. ПД. Важным значимым различием между группами явилась также суточная потеря белка. При этом протеинурия в среднем не превышала 1 г/сут, а суточная потеря белка с диализирующим раствором колебалась от 4,3 до 24,5 г/сут и была наибольшей у больных со среднетяжелой БЭН (табл. 3). Показатели электролитного обмена в целом были однотипны у всех больных, хотя в 3-й группе просматривалась склонность к более низкому содержанию калия и фосфора.

У больных ХПН, получающих терапию ПД до и после трансплантации почки, наблюдались биохимические признаки БЭН, активации системного и перитонеального воспаления, а также напряжения гуморального звена иммунитета.

Общее содержание глобулинов было повышено у всех больных, отмечалось достоверное повышение фракции α_1 -глобулинов у больных с

легкой и среднетяжелой БЭН по сравнению с показателями в контроле (на 28 и 44% соответственно). У всех больных отмечалось повышение содержания фракции α_2 -глобулинов, в среднем на 20% по сравнению с контролем. Увеличение содержания α_1 -, α_2 -глобулинов может объясняться повышенным синтезом белков острой фазы воспаления, входящих в состав этих фракций, синтез которых возрастает при выраженных явлениях воспаления. Большой интерес представляла оценка содержания фракции γ -глобулинов. У всех больных отмечалось повышение содержания белков этой фракции, в среднем на 30% по сравнению с контролем, что свидетельствует о напряжении системы гуморального звена иммунитета и повышенном синтезе иммуноглобулинов. Результаты исследования глобулинов сыворотки крови представлены в табл. 4.

Таблица 4

Фракции глобулинов сыворотки крови у больных с ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки (M \pm m, медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Контрольная группа (n = 22)	Больные без нарушения питания (n = 31)	Больные с легкой БЭН (n = 23)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 15)	p
А/Г коэффициент	1,2 \pm 0,5	0,9 (0,9; 1,1)*	0,8 (0,7; 0,9)*	0,8 (0,6; 0,9)*	0,084
α_1 -глобулины:					
– %	3,5 \pm 0,9	4,2 (3,7; 5,2)	4,4 (4,0; 5,7)*	5,5 (4,6; 6,4)*	0,087
– г/л	2,5 \pm 0,1	3,0 (2,5; 3,5)	3,2 (2,5; 3,8)	3,6 (3,0; 4,2)	0,675
α_2 -глобулины:					
– %	10,6 \pm 1,0	13,6 (12,4; 16,7)*	15,9 (14,7; 17,5)*	16,0 (12,7; 18,9)*	0,153
– г/л	7,6 \pm 0,1	8,7 (8,2; 10,9)	10,5 (10,1; 11,5)	10,2 (8,5; 11,0)	0,225
β -глобулины:					
– %	12,2 \pm 1,1	11,8 (10,6; 14,4)	13,9 (12,8; 14,0)*	12,3 (10,6; 13,2)	0,112
– г/л	8,6 \pm 0,8	8,4 (7,2; 10,0)	9,5 (8,3; 10,1)	7,5 (6,9; 8,7)	0,031
γ -глобулины:					
– %	17,2 \pm 3,5	20,3 (13,9; 24,2)*	20,3 (17,0; 22,4)*	21,8 (19,3; 25,0)*	0,469
– г/л	12,8 \pm 0,7	14,9 (8,2; 17,0)	13,6 (12,6; 15,5)	14,9 (11,6; 17,3)	0,609

Примечание. * – различия достоверны между контрольной группой и группой больных (p < 0,05); p – различия между группами больных.

Коэффициент А/Г – величина отношения альбумина к глобулинам – был снижен в 1,3–1,5 раза, за счет снижения содержания альбумина и значительного повышения основных фракций глобулинов (рис. 1).

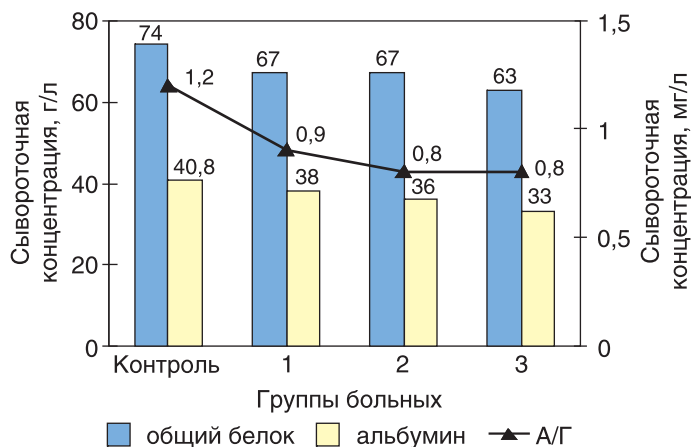


Рис. 1. Состояние белкового обмена у больных ХПН, находящихся на ПД, с различным пищевым статусом

Корреляционный анализ выявил наличие обратной зависимости между α_1 - и α_2 -фракциями глобулинов и содержанием альбумина сыворотки крови (соответственно $r = -0,594$, $p = 0,000$ и $r = -0,446$, $p = 0,003$), а также прямой взаимосвязи содержания α_1 -глобулинов с содержанием С-реактивного белка ($r = 0,385$, $p = 0,013$) и суммарной балльной оценкой пищевого статуса ($r = 0,344$, $p = 0,023$).

3.2. Оценка эффективности применения искусственных белковых смесей у больных ХПН, получающих терапию ПД до и после трансплантации почки

Среди 56 больных ХПН, находящихся на ПД, нарушение нутритивного статуса было выявлено у 41 (73,2%).

Частота, тяжесть и структура БЭН в каждой группе не различались: более половины больных имели легкую или среднетяжелую БЭН; тяжелая БЭН отсутствовала. В структуре БЭН преобладала сочетанная форма или тенденция к ней; маразм или тенденция к нему встречались реже, квашиоркор или тенденция к нему не определялись (табл. 5).

Анализ опроса больных и пищевых дневников показал, что у большинства было недостаточным потребление белка, лишь у 14 (25%) мужчин оно соответствовало нижней границе нормы. Потребление жиров, углеводов и энергетическая ценность пищевого рациона в подавляющем большинстве случаев соответствовали рекомендуемым [Луфт В.М., Ткаченко Е.И., 1993; Попова Т.С. и др., 2002]. В целом группы больных были сопоставимы как по потреблению основных пищевых веществ, так и по калорийности суточного рациона.

Таблица 5

Клинико-лабораторная характеристика пациентов перитонеального диализа в предтрансплантационном периоде (M ± m)

Показатель	Группа «Нутринил»	Группа «Нутриэн-Нефро»	Группа сравнения
Пол, ж/м	9/7	9/11	12/8
Возраст, лет	49,8 ± 11,7	39,0 ± 10,7	41,1 ± 11,3
Длительность ПД, мес.	17,0 ± 9,3	25,5 ± 17,5	23,0 ± 15,3
Содержание в крови:			
– гемоглобина, г/л	95,7 ± 1,8	95,2 ± 1,6	96,3 ± 2,1
– мочевины, ммоль/л	18,7 ± 3,2	19,1 ± 3,7	18,4 ± 2,9
– креатинина, ммоль/л	0,97 ± 0,07	1,05 ± 0,06	0,98 ± 0,05
– общего кальция, ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,1
– фосфора, ммоль/л	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,2
– рН	7,42 ± 0,07	7,4 ± 0,02	7,40 ± 0,03
– бикарбоната, ммоль/л	25,9 ± 1,3	26,2 ± 1,1	25,7 ± 1,3
Состояние нутритивного статуса, чел. (%):			
– нормальный	4 (25)	5 (25)	6 (30)
– легкая БЭН	7 (43,8)	9 (45)	9 (45)
– среднетяжелая БЭН	5 (31,2)	6 (30)	5 (25)
Структура БЭН, чел. (%):			
– маразм или тенденция к нему	5 (41,7)	6 (40)	7 (50)
– квашиоркор или тенденция к нему	0	0	0
– сочетанная форма или тенденция к ней	7 (58,3)	9 (60)	7 (50)

Анализ компонентного состава тела по толщине кожно-жировых складок и окружности мышц плеча показал, что у 28,8% мужчин и 30,8% женщин во всех группах был дефицит жировой массы, у 21,2% женщин – ее избыток. Рекомендуемое количество жировой массы (15–25%) определялось у 2 мужчин и 2 женщин 1-й группы; у 5 мужчин и 4 женщин 2-й группы; у 3 мужчин и 3 женщин 3-й группы ($p = 0,77$ для мужчин и $p = 0,52$ для женщин). Дефицит мышечной массы отмечался у 5 мужчин и 7 женщин 1-й группы; 7 мужчин и 9 женщин 2-й группы и 6 мужчин и 9 женщин 3-й группы ($p = 0,86$ для мужчин и $p = 0,27$ для женщин).

У больных, ежедневно использовавших «Нутринил» в качестве «ночной заливки», отмечалось увеличение суточного потребления белка до нормы. Одновременно также увеличивалось суточное потребление жиров и углеводов.

Калорийность пищевого рациона повысилась на 1,4–10,9%, в среднем – на 6,4% у мужчин и 4,6% у женщин

Такая же динамика потребления основных нутриентов и калорийности пищевого рациона отмечалась во 2-й группе. У больных, отказавшихся от использования искусственных белковых смесей, суточное потребление белка на протяжении 6 мес. оставалось неизменным. Наблюдалось некоторое увеличение в рационе доли жиров, а также увеличение потребления углеводов, более выраженное у женщин.

В ходе регулярного применения «Нутририла» и «Нутриэн-Нефро» были отмечены отчетливые позитивные изменения всех антропометрических и лабораторных показателей, что свидетельствовало об уменьшении нарушений, вызванных болезнью (табл. 6).

Таблица 6

Антропометрические, биохимические и гематологические показатели у обследованных

Показатель	Группа «Нутририл»		Группа «Нутриэн-Нефро»		Группа сравнения	
	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.
Масса тела, кг	53,8 ± 3,9	57,6 ± 4,5*	54,6 ± 4,3	58,7 ± 3,7*	54,7 ± 3,8	54,5 ± 4,2
ИМТ, кг/м ²	20,8 ± 2,7	21,4 ± 1,6	21,5 ± 2,4	22,3 ± 1,8	20,9 ± 1,8	21,7 ± 3,1
КЖС _{тр.} , мм	9,7 ± 1,3	11,9 ± 1,9*	10,8 ± 1,4	12,8 ± 1,6*	10,2 ± 1,7	10,6 ± 1,9
Площадь подкожно-жировой ткани, см ²	25,1 ± 3,1	27,6 ± 3,2*	24,8 ± 2,5	28,0 ± 2,4*	23,6 ± 2,7	21,3 ± 2,6
ОМП, см	21,2 ± 2,8	22,0 ± 2,5	21,3 ± 3,1	22,7 ± 2,7	20,3 ± 2,7	19,1 ± 2,4
Площадь мышц плеча, см ²	31,3 ± 2,3	33,9 ± 2,7	30,3 ± 1,6	32,1 ± 1,7	30,1 ± 1,4	30,2 ± 1,3
Содержание общего белка в сыворотке крови, г/л	63,4 ± 1,4	68,1 ± 1,9*	63,2 ± 1,5	65,2 ± 1,7*	63,1 ± 1,6	63,5 ± 1,4
Содержание альбумина в сыворотке крови, г/л	32,7 ± 0,6	36,3 ± 0,8*	32,5 ± 0,7	37,0 ± 0,9*	34,5 ± 0,7	33,3 ± 0,6
Количество лимфоцитов в периферической крови, 10 ⁹ /л	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,5*	1,3 ± 0,3	1,7 ± 0,4*	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,5
С-реактивный белок, г/л	7,2 ± 3,1	5,5 ± 2,9	6,8 ± 3,5	5,1 ± 2,2	7,9 ± 4,7	6,2 ± 3,0

Примечание. * – различия достоверны по отношению к исходным показателям (p < 0,05).

Однако, несмотря на достоверный прирост уровня общего белка и альбумина в крови, эти показатели едва достигали нижней границы физиологической нормы. У большинства больных отмечалась тенденция к увеличению уровня бикарбоната в крови при сохранном уровне рН крови. В группе сравнения у 75% больных не было никакой динамики антропометрических показателей, а в 15% случаев отмечалась тенденция к их снижению.

Содержание в крови общего белка, альбумина, абсолютное содержание лимфоцитов, а также рН и уровень бикарбоната крови оставались неизменными. Во всех группах не отмечено сколь-нибудь значимых изменений в концентрации в плазме азотистых метаболитов (мочевина, креатинин) и электролитов (калий, кальций, фосфор).

На фоне использования искусственных белковых смесей количество больных, имеющих дефицит жировой массы, снизилось в 1-й группе на 42,8% среди мужчин и 22,3% среди женщин и во 2-й группе – соответственно на 9 и 11,1%, а при дефиците мышечной массы – на 28,5–22,2% и 27,2–33,5% соответственно. В 3-й группе число лиц с дефицитом жировой и мышечной массы осталось прежним. Динамика изменений состава тела и распределения жидкости в организме методом биоимпедансометрического спектрального анализа подтверждала полученные данные.

У больных 1-й и 2-й групп отмечалось увеличение тощей, жировой и клеточной массы тела в среднем на 9,2, 33,7 и 24,7% соответственно (рис. 2) и уменьшение внеклеточного водного объема в среднем на 7%, в то время как у больных 3-й группы такой динамики не произошло (табл. 7). Наибольший прирост жировой массы наблюдался у пациентов с исходным ее дефицитом.

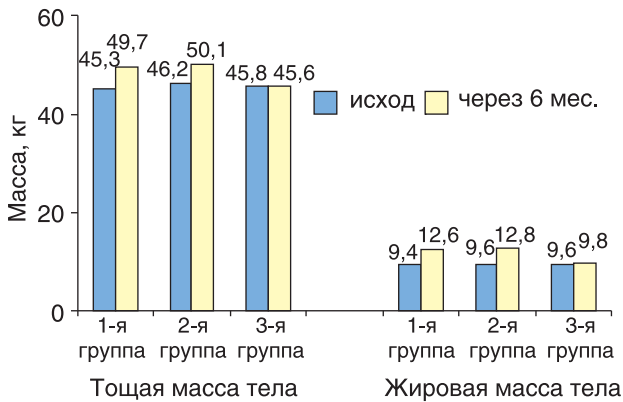


Рис. 2. Компонентный состав тела у больных с ХПН, получающих ПД на фоне приема «Нутририла» и «Нутриэн-Нефро»

Исследование аминокислотного состава сыворотки крови и диализирующего раствора показало, что больные с ХПН, получающие терапию ПД, имели измененное содержание в крови большинства свободных аминокислот. Определялся дефицит ряда заменимых аминокислот (аспарагиновой, глутаминовой, глицина).

Содержание незаменимых ароматических аминокислот – треонина и тирозина – составило 44 и 37%, а содержание незаменимых аминокислот с разветвленной боковой цепью – валина, изолейцина и лейцина – соответственно 52, 66 и 72%. У 71 и 43% больных содержание незаменимых аминокислот фенилаланина и метионина снижалось, однако статистически недостоверно. У 100 и 71% больных обнаружено повышение в среднем в 2,2 и 2,5 раза содержания условно заменимых аминокислот – аргинина и гистидина; у 29% больных – в 1,3 раза заменимой аминокислоты аланина.

Таблица 7

Показатели водных секторов у больных с ХПН, получающих ПД на фоне использования «Нутринила» и «Нутриэн-Нефро» (M ± m)

Водные секторы	Группа «Нутринил»		Группа «Нутриэн-Нефро»		Группа сравнения	
	% от должного		% от должного		% от должного	
	исходный уровень	через 6 мес.	исходный уровень	через 6 мес.	исходный уровень	через 6 мес.
ООВ	113 ± 4,6	107,6 ± 1,2	109 ± 2,7	104 ± 2,1	110 ± 3,6	112 ± 3,7
ОВЖ	115 ± 4,0	109 ± 1,7*	114,8 ± 3,0	108,1 ± 2,2*	116,1 ± 3,8	116,3 ± 4,0
ОКЖ	113,4 ± 4,3	106 ± 2,0	112 ± 2,8	104 ± 2,1	108,6 ± 3,6	108,9 ± 3,5
ОИЖ	116 ± 4,1	106 ± 4,5*	115,3 ± 3,7	106 ± 2,5*	115,3 ± 3,7	116,5 ± 4,7
ОЦК	112,5 ± 4,3	109 ± 2,5	111,8 ± 3,1	108 ± 2,3	113 ± 3,2	115 ± 3,7
ОЦП	112,5 ± 4,3	109 ± 2,5	111,8 ± 3,1	108 ± 2,3	113 ± 3,2	115 ± 3,7

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Суточная потеря отдельных аминокислот с диализирующим раствором колебалась от 51 мг (глицин) до 255 мг (аланин) и находилась в прямой зависимости с транспортными свойствами брюшины и в обратной – с сывороточной концентрацией. Общая суточная потеря исследованных аминокислот составила 1,5 г. При использовании «Нутринила» и «Нутриэн-Нефро» отмечались существенные позитивные изменения в аминокислотном составе сыворотки крови (табл. 8) и диализирующего раствора (рис. 4, 5).

Следует особо отметить увеличение содержания в сыворотке крови незаменимых аминокислот: валина, изолейцина, лейцина, лизина, треонина, тирозина, метионина, фенилаланина, а также общего содержания аминокислот.

Таблица 8

Аминокислотный состав сыворотки крови у больных ХПН, получающих терапию ПД при применении «Нутринила» и «Нутриэн-Нефро» (M ± m)

Аминокислоты, мг/л	Группа «Нутринил»		Группа «Нутриэн-Нефро»	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Аспарагиновая кислота	0,65 ± 0,21	0,8 ± 0,28	0,67 ± 0,20	1,8 ± 0,53*
Глутаминовая кислота	8,7 ± 4,3	16,7 ± 4,5*	9,3 ± 4,5	11,5 ± 3,8*
Серин	11,6 ± 0,9	15,0 ± 1,4*	11,4 ± 0,9	12,3 ± 0,8
Гистидин	32,7 ± 6,8	46,2 ± 8,4*	34,4 ± 6,5	38,5 ± 7,2
Глицин	7,7 ± 1,1	13,3 ± 2,5*	7,6 ± 1,1	9,1 ± 2,3*
Треонин	8,2 ± 1,4	13,2 ± 1,8*	7,5 ± 1,5	11,8 ± 2,4*
Аланин	34,4 ± 7,3	45,6 ± 7,3	34,4 ± 7,4	49,1 ± 6,4*
Аргинин	34,6 ± 2,5	35,2 ± 1,6	33,9 ± 2,2	35,3 ± 2,3
Тирозин	5,1 ± 0,6	6,3 ± 0,3*	5,2 ± 0,6	6,7 ± 0,8*
Цистин	18,7 ± 1,5	20,0 ± 1,6*	17,0 ± 1,7	19,5 ± 1,7*
Валин	13,8 ± 1,7	30 ± 10,3*	13,8 ± 1,8	13,9 ± 1,6
Метионин	9,4 ± 2,1	27,8 ± 5,3*	9,6 ± 2,1	11,1 ± 1,8*
Фенилаланин	10,6 ± 2,3	20,6 ± 4,2*	10,2 ± 2,4	13,4 ± 2,1*
Изолейцин	6,2 ± 0,6	9,7 ± 1,1*	6,1 ± 0,6	8,0 ± 0,7*
Лейцин	12,0 ± 0,7	20,6 ± 3,1*	12,0 ± 0,8	14,1 ± 1,0*
Лизин	13,8 ± 0,7	19,1 ± 2,1*	14,1 ± 0,5	16,1 ± 1,4*
Общее содержание аминокислот	230,0 ± 12,9	327,5 ± 16,7*	227,5 ± 13,1	270,2 ± 14,6*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с исходными показателями (p < 0,05).

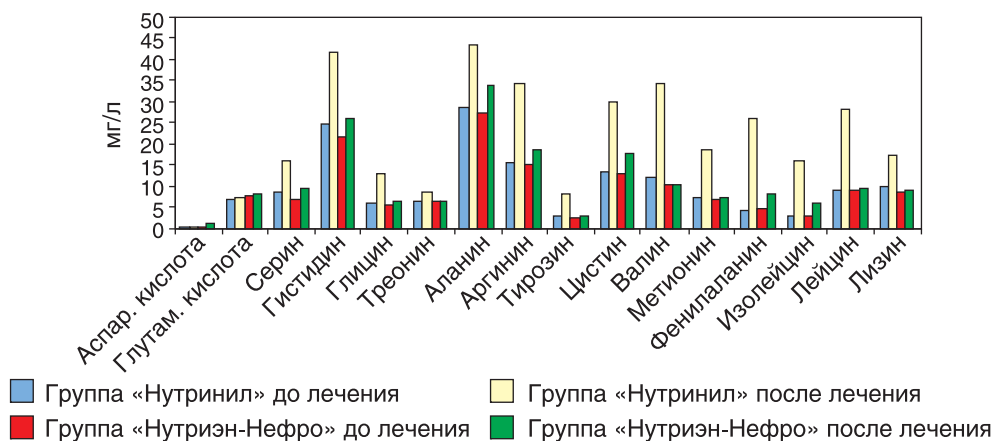


Рис. 4. Динамика аминокислотного состава диализирующего раствора у больных ХПН, находящихся на ПД при применении «Нутринила» и «Нутриэн-Нефро»

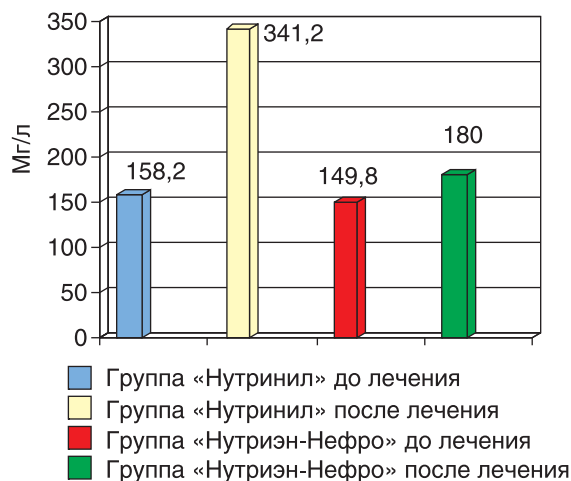


Рис. 5. Динамика общего содержания аминокислот в диализирующем растворе у больных ХПН, находящихся на ПД при применении «Нутринила» и «Нутриэн-Нефро»

Как показали наши исследования, через 6 мес. приема белковых препаратов частота БЭН в 1-й группе понизилась на 6,2%, во 2-й – на 5%, а в 3-й группе, напротив, увеличилась на 10%; при этом структура БЭН не претерпела никаких изменений.

Особенностью раннего послеоперационного периода у больных, получающих лечение ПД, следует считать встречающуюся в среднем в 30% случаев гипоальбумин- и протеинемию, которые требуют проведения заместительной терапии белковыми препаратами.

Динамика изменений водных секторов, а также антропометрических, биохимических и гематологических показателей у реципиентов почечного трансплантата представлена в табл. 9, 10.

Таблица 9

Динамика показателей водных секторов у реципиентов почечного трансплантата (M ± m)

Показатели водных секторов	До трансплантации почки	Через 2 недели после	Перед выпиской	Через 6 мес.
	% от должного			
ООВ	110,5 ± 2,9	108 ± 2,9	100 ± 2,1*	98,2 ± 1,8*
ОВЖ	114 ± 2,8	110,6 ± 2,3	102,1 ± 2,3*	98,4 ± 1,7*
ОКЖ	111 ± 2,7	110 ± 2,1	100 ± 2,0*	100 ± 1,8*
ОИЖ	114,6 ± 3,0	111,4 ± 2,3	102 ± 2,1*	98,7 ± 1,8*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к исходным показателям (p < 0,05).

Таблица 10

Динамика антропометрических, биохимических и гематологических показателей у реципиентов почечного трансплантата (M ± m)

Исследуемый показатель	До трансплантации почки	Через 2 недели после	Перед выпиской	Через 6 мес.
Масса тела, кг	57,6 ± 4,5	57,4 ± 4,2	58,4 ± 3,7*	59,6 ± 4,2*
ИМТ, кг/м ²	21,4 ± 1,8	21,3 ± 3,1	22,3 ± 2,6*	23,2 ± 2,3*
КЖС _{тр.} , мм	11,9 ± 1,9	11,6 ± 1,9	12,5 ± 1,6*	13,9 ± 1,6*
ОМП, см	22,0 ± 2,5	21,9 ± 2,4	22,5 ± 2,7*	23,2 ± 2,7*
Содержание общего белка в сыворотке крови, г/л	66,1 ± 1,9	65,7 ± 1,4	66,7 ± 1,7*	68,7 ± 1,9*
Содержание альбумина в сыворотке крови, г/л	36,3 ± 0,8	36,3 ± 0,6	37,4 ± 0,9*	37,8 ± 0,9*
Количество лимфоцитов в периферической крови, 10 ⁹ /л	1,7 ± 0,5	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,4*	1,8 ± 0,4*
Гемоглобин, г/л	98,3 ± 5,7	97,2 ± 2,3	103,8 ± 4,7*	112,3 ± 2,8*
Мочевина, ммоль/л	18,7 ± 3,2	12,3 ± 2,4	8,2 ± 1,8*	5,6 ± 0,7*
Креатинин, ммоль/л	0,97 ± 0,07	0,45 ± 0,07	0,13 ± 0,05*	0,11 ± 0,03*
Калий, ммоль/л	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,5*	4,6 ± 0,5*
Натрий, ммоль/л	129,4 ± 2,7	134 ± 2,1	138,3 ± 3,2*	138 ± 3,1*
pH	7,3 ± 0,02	7,42 ± 0,04	7,4 ± 0,02	7,4 ± 0,02
C-реактивный белок, г/л	8,6 ± 2,9	6,2 ± 3,0	5,1 ± 2,2*	3,2 ± 2,4*

Примечание. * – различия достоверны по отношению к исходным показателям (p < 0,05).

Полученные нами данные свидетельствуют, что оба метода применения искусственных белковых смесей – интракорпоральный и энтеральный – позитивно влияют на состояние больных с ХПН, получающих терапию ПД до и после трансплантации почки.

ВЫВОДЫ

1. Разработан алгоритм клинических и лабораторных критериев диагностики белково-энергетических нарушений у больных с ХПН, на ПД до и после трансплантации почки.

2. Установлено, что факторами риска формирования белково-энергетической недостаточности у пациентов перитонеального диализа в предтрансплантационном периоде являются суточная потеря белка с диализирующим раствором (p < 0,001); общая суточная (с диализирующим раствором и мочой) потеря белка (p < 0,001); повторные эпизоды диализного перитонита (p < 0,001); высокие транспортные характерис-

тики брюшины ($p = 0,025$); отсутствие остаточной функции почек ($p = 0,048$).

3. У больных ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки, выявлены нарушения белкового обмена. Величина отношения альбумина к глобулинам – коэффициент А/Г – была снижена в 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$). Снижение альбумина было связано с повышением фракций α_1 - и α_2 -глобулинов ($r = -0,594$, $p < 0,001$ и $r = -0,446$, $p = 0,003$ соответственно). Уровень С-реактивного белка был повышен в 3 раза ($p = 0,004$) и коррелировал с содержанием α_1 -глобулинов ($r = 0,385$, $p = 0,013$). У всех больных отмечалось повышение белков фракции γ -глобулинов, в среднем на 30%. У больных ХПН, находящихся на ПД, выявлено снижение содержания незаменимых аминокислот: тирозина – на 63%, треонина – на 56%, валина – на 48%, изолейцина – на 34% и лейцина – на 28% ($p < 0,05$). Дефицит большой группы аминокислот, в первую очередь незаменимых, диктует необходимость их адекватной коррекции, в том числе применение искусственных высокобелковых смесей.

4. Интракорпоральная и энтеральная коррекция БЭН одинаково эффективны для лечения и предупреждения развития белково-энергетической недостаточности у больных с ХПН, на перитонеальном диализе до и после трансплантации почки.

5. Клинико-биохимическими критериями эффективности применения энтеральной смеси и диализирующего раствора, обогащенного аминокислотами, у пациентов перитонеального диализа до и после трансплантации почки являются: увеличение содержания в крови общего белка ($p < 0,05$); альбумина ($p < 0,05$); абсолютного числа лимфоцитов ($p < 0,05$); состава свободных аминокислот в крови и диализирующем растворе ($p < 0,05$); тощей, жировой и клеточной массы тела в среднем на 9,2, 33,7 и 24,7% соответственно; увеличение окружности мышц плеча; кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча ($p < 0,05$); достоверное на 7% уменьшение объемов интерстициальной и внеклеточной жидкостей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Индивидуализация диетотерапии больных ХПН, находящихся на ПД до и после трансплантации почки, должна осуществляться на основе результатов комплексной диагностики нутритивного статуса (клинико-биохимические показатели, изучение фактического питания).

2. Для коррекции нарушений нутритивного статуса у пациентов перитонеального диализа до и после трансплантации почки целесообразно включение в диетотерапию специализированных препаратов: энтеральной смеси «Нутриэн-Нефро» и диализирующего раствора «Нутринил», обогащенного аминокислотами.

3. Для своевременной регистрации изменений баланса водных секторов организма больных с ХПН, находящихся на перитонеальном диализе до и после трансплантации почки, целесообразно использовать метод двухчастотной биоимпедансометрии аппаратом «Медасс АВС-01», так как оценка баланса водных секторов позволяет скорректировать программу лечения этих больных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Верецагина В.М., Гаппаров М.М., Ватазин А.В.** Использование искусственных белковых смесей для нутритивной поддержки больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе // Вопросы питания. – 2008. – Т. 77, № 2. – С. 44–50.
2. **Пичугина И.С., Гаппаров М.М., Чукарина Е.В., Ветчинникова О.Н., Ватазин А.В.** Аминокислотный состав сыворотки крови и диализирующего раствора у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе // Вопросы питания. – 2008. – Т. 77. – № 3. – С. 45–48.
3. **Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Верецагина В.М., Тишенина Р.С., Ватазин А.В.** Белково-энергетическая недостаточность у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 242–250.
4. **Верецагина В.М., Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Суколина О.Г.** Особенности белкового обмена у больных хронической почечной недостаточностью, получающих терапию перитонеальным диализом // Медицинский алфавит. Больница 4. – 2009. – № 19. – С. 34–35.
5. **Ветчинникова О.Н., Верецагина В.М., Пичугина И.С., Ватазин А.В., Гаппаров М.М.** Состояние нутриционного статуса у больных хронической почечной недостаточностью на перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. Тезисы V конференции РДО. – М., 2007. – С. 296.
6. **Верецагина В.М., Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Иванова Л.А.** Состояние белкового метаболизма у больных с хронической почечной недостаточностью // Тезисы докладов XI конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2007. – С. 18.
7. **Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Верецагина В.М., Гаппаров М.М., Ватазин А.В., Николаев Д.В.** Информативность методов оценки статуса питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Тезисы докладов XI конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2007. – С. 19.
8. **Пичугина И.С., Гаппаров М.М., Ветчинникова О.Н., Верецагина В.М., Ватазин А.В.** Влияние питательных смесей на состояние нутриционного статуса у больных почечной недостаточностью на перитонеальном диализе // Тезисы докладов XI конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2007. – С. 62.

9. *Vetchinnikova O., Vereschagina V., Pichugina I., Vatazin A., Gapparov M., Prokopenko E.* Nutritional Assessment of CAPD Patients // Meeting e congressi di Nefrologia e Dialisi / Abstracts the 3rd Asian Chapter Meeting of International Society for Peritoneal Dialysis. – 2007. – P. 123.
10. *Pichugina I., Vetchinnikova O., Vereschagina V., Gapparov M., Vatazin A.* The effects of intraperitoneal and oral use amino acids mixtures on nutritional status in CAPD patients // J. Ren. Nutr. – Vol. 18. – № 3. – 2008. – P. 1 / (Abstracts from the XIV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease S14-049).
11. *Vetchinnikova O., Pichugina I., Vereschagina V., Gapparov M., Vatazin A.* The methods of examination nutritional status in CAPD patients // J. Ren. Nutr. – Vol. 18. – № 3. – 2008. – P. 1 / (Abstracts from the XIV International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease S11-037).
12. *Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Верещагина В.М., Коршунова Т.Н., Лыкина О.В.* Белково-энергетическая недостаточность у диализных больных // Материалы XVI ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – 2008. – С. 50–51.
13. *Ветчинникова О.Н., Тишенина Р.С., Пичугина И.С., Фоминых Н.М.* Состояние липидного обмена у больных с хронической почечной недостаточностью // Тезисы докладов XII конгресса с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание». – М., 2008. – С. 19.
14. *Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Верещагина В.М., Ватазин А.В.* Факторы риска развития и прогрессирования недостаточности питания у больных на перитонеальном диализе // Тезисы докладов научно-практической конференции «Актуальные вопросы гемафереза, хирургической гемокоррекции и диализа». – М., 2009. – С. 16.
15. *Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С., Климанова Л.А., Чедия Е.С.* Оценка компонентного состава тела у диализных больных // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 120 / Материалы Всероссийского конгресса нефрологов. – СПб., 2009.
16. *Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Шимановская Н.П., Гаппаров М.М.* Состояние обмена аминокислот у больных на перитонеальном диализе // Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 3, С. 125 / Материалы Всероссийского конгресса нефрологов. – СПб., 2009.

Платонов Вадим Сергеевич

ОСОБЕННОСТИ ОПЕРАЦИИ И РАННЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ДОНОРА

14.01.24. – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Мойсюк Ян Геннадиевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Достигнутые успехи в области трансплантации почки (ТП) позволили сделать данный вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) рутинным и определили его как метод выбора в лечении больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Однако, несмотря на постоянное увеличение количества пересадок почек в мире, превышающее 65 500 операций в год, из которых 61% – от живого донора (ЖД) [International figure on organ donation and transplantation – 2007, 2008], нуждаемость в этом виде лечения, а именно число пациентов, находящихся в «листе ожидания» донорского органа, превышает 350 000, т. е. в 6 раз больше. Это закономерно приводит к увеличению времени ожидания пересадки почки [Hricik D. et al., 2002].

В связи с дефицитом трупных органов в мировой практике особую актуальность приобрело использование почечных трансплантатов от ЖД, возросшее за последнее десятилетие более чем на 100% [Ellison M.D. et al., 2003; Danovitch G.M., 2005; Knechtle S.J., Morris P.J., 2008]. Благодаря совершенствованию хирургической техники нефрэктомии, включая лапароскопические методики [Morismann F. et al., 2001; Esmeraldo R.M. et al., 2003; Yuzawa K. et al., 2008], осложнения у доноров, такие как инфицирование раны, лихорадка неясного генеза, пневмоторакс [Johnson E.M. et al., 1997], в настоящее время являются казуистическими. Ряд исследователей, наблюдая за донорами на протяжении длительного периода после нефрэктомии, показывают, что вероятность развития артериальной гипертензии, заболеваний почки *de novo* и смертность сопоставимы с таковыми в общей популяции [Tarantino A., 2000; Holdaas H. et al., 2001; Najarian J.S., 2005; Weitz J. et al., 2006; Порчхидзе З.А., 2008].

Помимо частичного решения проблемы дефицита трупных донорских органов использование ЖД позволяет сократить сроки ожидания ТП, дает возможность проведения ТП до начала ЗПТ, позволяет добиться более постоянного наступления ранней функции трансплантата и более управляемого ведения послеоперационного периода. В случае использования живого родственного донора (ЖРД) дополнительным позитивным фактором является генетическое сходство донора и реципиента, применение менее агрессивных режимов иммуносупрессии.

Помимо решения вопроса дефицита донорских органов на современном этапе перед трансплантологами стоит другая основная задача – достижение 90%-ной выживаемости трансплантатов в течение 5 лет. По данным Wadström J. [Wadström J., 2008], с 1982 года по настоящее время существенно выросла однолетняя выживаемость трансплантатов: до 90% при трансплантации от трупных доноров (ТД) и 95% от ЖД. По его мнению, дальнейшее улучшение данного показателя только лишь за счет совершенствования протоколов иммуносупрессии и учета иммунологических факторов ограничено. Необходимо учитывать и другие факторы, среди которых хирургические осложнения (урологические, сосудистые, кровотечения и гематомы, лимфоцеле), частота которых составляет от 25 до 30% [Fentes P.D.A. et al., 2005], и нехирургические (первичное отсутствие функции трансплантата, отсроченная функция).

Целенаправленное исследование и сравнительный анализ ранних хирургических и нехирургических осложнений после ТП в зависимости от типа донора немногочисленны и неоднозначны. Основные виды этих осложнений одинаковы, в то время как выраженность и встречаемость их, исходя из литературных данных [Basic D. et al., 2003; Humar A., Matas A.J., 2005; Dalgic A. et al., 2006] и нашего собственного клинического опыта, различны. Несмотря на высокие показатели выживаемости трансплантатов при ТП как от трупных доноров (ТД), так и от ЖД, сохраняется опре-

деленная доля ранних потерь трансплантатов, не связанных с иммунологическими причинами. Меры их предупреждения и лечения разработаны недостаточно.

Вышесказанное определило актуальность, цели и задачи данного исследования.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода после трансплантации почки и хирургических осложнений в зависимости от типа донора (живой родственный или трупный).

Для достижения цели были определены следующие **задачи**.

1. Изучить характер восстановления функции трансплантата в зависимости от типа донора.
2. Изучить частоту хирургических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от типа донора.
3. Оценить структуру ранних потерь трупных трансплантатов и их значение в формировании показателей выживаемости, определить возможные пути профилактики.
4. Установить влияние некоторых факторов (множественные артерии трансплантата, выбор трансплантата, детский возраст реципиента, симультанные операции) на непосредственные результаты трансплантации почки от живого родственного донора.
5. Оптимизировать планирование и подготовку реципиентов к трансплантации почки.

Научная новизна исследования

Впервые в России проведен сравнительный анализ результатов 280 трупных и 220 родственных трансплантаций почки, выполненных синхронно в одном центре, с позиции изучения влияния типа донора на характер течения ближайшего послеоперационного периода и отдаленные результаты. Продемонстрированы преимущества родственной трансплантации в отношении уровня послеоперационных осложнений, функции трансплантата, его ранних потерь и выживаемости в сроки до 8 лет. Установлена ведущая роль хирургических осложнений и первичного нефункционирования в структуре ранних потерь трансплантатов от трупных доноров. Обоснован ряд подходов в технике трансплантации почки, позволяющих снизить частоту хирургических осложнений. При этом показано, что наличие множественных артерий трансплантата, выбор правой или левой почки, детский возраст реципиента, симультанные операции не оказывают отрицательного влияния на результат трансплантации от ЖРД, но могут рассматриваться как предикторы отсроченной функции трансплантата. Научно обоснованы показания к хирургической подготовке реципиента, ее объем и тактика при трансплантации почки от ЖРД.

Практическая ценность исследования

На основании сравнительного анализа непосредственных и отдаленных результатов даны рекомендации по предпочтительному и более широкому использованию трансплантатов от живого родственного донора. Дана критическая оценка значению времени консервации почек от трупного донора. Определена тактика планирования трансплантации почки и обоснована целесообразность симультанного выполнения операций нефрэктомии или бинефрэктомии при аллотрансплантации почки от ЖРД, особенно в случае ее преддиализного выполнения. Рекомендовано предпочтительное использование внутренней подвздошной артерии при формировании анастомоза с артерией трансплантата в целях профилактики тромбозов и лимфатических осложнений. Показана целесообразность наложения неоуретероцистоанастомоза без стентирования.

Связь с планом НИР ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ (НИР) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова», исходящий номер 676/12 от 02.04.2008 г., номер государственной регистрации 0120. 0804127.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности отделений пересадки почки и печени ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», отделения урологического по пересадке почки ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1», в центрах трансплантации Белгорода, Самары, Нижнего Новгорода и рекомендуются для внедрения в других трансплантационных центрах РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на научной конференции, посвященной дню основания РНЦХ РАМН, «Новое в реконструктивной хирургии», Москва, 2004 г.; научной конференции с международным участием «Клиническая трансплантология органов», Москва, 14–15 апреля 2005 г.; Городской научно-практической конференции «Органное донорство», Москва, 2006 г.; Всероссийской конференции «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)», Москва, 26–27 сентября 2007 г.; IV Всероссийском съезде трансплантологов, Москва, 9–10 ноября 2008 г.; совместной научно-практической конференции

клинических и экспериментальных отделений и лабораторий ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ и СР, Москва, 16 июля 2010 г.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, содержащих материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 11 таблиц, 34 рисунка. Указатель литературы включает 36 отечественных и 199 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика клинических наблюдений

За период с января 2000 года по сентябрь 2007 года в отделении пересадки почки и печени ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» было синхронно выполнено 220 пересадок почки от ЖРД и 280 – от ТД.

Все реципиенты были разделены на две группы в соответствии с источником получения донорского органа. В первую группу вошли 220 реципиентов после родственной аллотрансплантации почки (РАТП). Во вторую группу – 280 реципиентов после аллотрансплантации трупной почки (АТП) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика реципиентов

Показатели	Группа РАТП, n = 220	Группа АТП, n = 280
Возраст (средний), лет	26,7 ± 7,7*	38,9 ± 9,3*
Пол:		
Мужской	55%	66%
Женский	45%	34%
Первичное заболевание почек		
Хронический гломерулонефрит	140 (63,6%)	186 (66,4%)
Хронический пиелонефрит	15 (6,8%)	22 (7,9%)
Диабетическая нефропатия	9 (4,1%)	18 (6,4%)
Врожденные аномалии развития	30 (13,6%)	12 (4,3%)
Поликистоз	6 (2,7%)	24 (8,6%)
Системные заболевания	15 (6,8%)	10 (3,6%)
Прочие заболевания	5 (2,3%)	8 (2,9%)
Первая АТП	216 (98,2%)	238 (85,0%)
Вторая АТП	2 (1,4%)	36 (15,9%)
Третья АТП	1 (0,4%)	6 (2,1%)
Додиализная АТП	29 (13,2%)	0
Возраст доноров (средний), лет	45,2 ± 7,7*	38,6 ± 10,1*

Примечание. * – p < 0,05.

Возраст реципиентов в первой группе составил от 8 до 53 лет (в среднем $26,7 \pm 7,7$), во второй – от 13 до 69 лет, (в среднем $38,9 \pm 9,3$). Среди причин развития терминальной ХПН в группе РАТП отмечено статистически достоверно большее количество реципиентов с врожденными аномалиями развития (13,6% против 4,3%), а в группе АТПП – с поликистозом (8,6% против 2,7%). По остальным нозологиям значимых различий не отмечено.

В группе АТПП все реципиенты до трансплантации получали диализотерапию (программный гемодиализ или перитонеальный диализ). В группе РАТП 29 больным, что составило 13,2%, пересадка почки от родственного донора была выполнена в додиализный период или срок диализотерапии не превышал одного месяца перед трансплантацией.

В группе АТПП в 85,0% случаев ТП была первой, в 15,9% – второй, в 2,1% – третьей. В группе РАТП также в большинстве наблюдений ТП была первой – 98,2% случаев, второй – в 1,4%, третьей – у одного реципиента, что составило 0,4%.

Донорами для родственной трансплантации почки в большинстве случаев являлись родители реципиентов (80%), чаще матери. Меньшую группу составили братья и сестры – 17%. В оставшуюся часть доноров вошли отдаленные родственники, чье родство в обязательном порядке подтверждалось юридически. Возраст доноров колебался от 20 до 65 лет и в среднем составил $45,2 \pm 7,7$ года. Наиболее многочисленной (более 70%) была возрастная группа 41–50 лет, т. к. большинство доноров являлись родителями реципиентов. В качестве операционного доступа к почке использовались поясничный (боковой) и субкостальный (передний).

Почки для трансплантации в случаях АТПП были получены от трупных доноров в возрасте от 18 до 64 лет (средний возраст $38,6 \pm 10,1$), причиной смерти которых явились повреждения головного мозга, не совместимые с жизнью, а именно тяжелые черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, злокачественные новообразования головного мозга. Забор почек у доноров данной группы осуществлялся по модифицированной методике J.R. Askerman после остановки сердца (89,5%) или констатации смерти мозга (10,5%).

Вне зависимости от типа донора селекция пар «донор – реципиент» осуществлялась по результатам прямой перекрестной пробы (cross-match) и тканевого типирования по системе HLA (A, B, Dr). Перфузию и консервацию нефротрансплантатов также вне зависимости от типа донора проводили по стандартной методике с использованием раствора Кустодиол.

Хирургическая техника

Все операции выполнялись одной бригадой хирургов с использованием стандартных методологических подходов. Выбор артерии (внутренняя, наружная или общая подвздошная) основывался на анатомических

и морфологических особенностях реципиента и (или) донорской почки: множественные сосуды, наличие и степень выраженности атеросклеротического поражения сосудов донора и реципиента, соответствие длины и диаметра анастомозируемых сосудов. Уретероцистоанастомоз (УЦА) выполнялся экстравезикально по методике Gregoir-Lich в модификации Starzl. Формирование УЦА с его дополнительным стентированием производилось в некоторых случаях при прогнозировании возможной несостоятельности анастомоза вследствие морфологических или функциональных особенностей нижних отделов мочевыводящего тракта реципиента.

Методы контроля функции почечного аллотрансплантата (ПАТ). Динамическая оценка состояния пациента и функции ПАТ в ближайшем послеоперационном периоде производилась на основании физикальных, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Функциональная оценка ПАТ включала мониторинг уровня креатинина крови и объема суточного диуреза. Восстановление функции рассматривалось как немедленная функция трансплантата (НФТ) в случае отсутствия необходимости проведения диализной терапии в течение первых 7 суток после трансплантации. В случаях проведения хотя бы одного сеанса диализа в эти сроки функция трансплантата характеризовалась как отсроченная (ОФТ). При отсутствии восстановления функции в течение всего послеоперационного периода данный трансплантат определялся как первично не функционирующий (ПНФТ). Регулярно осуществлялся мониторинг показателей кровотока в ПАТ посредством ультразвуковой доплерографии с цветовым доплеровским картированием. Для дифференциальной диагностики острого канальцевого некроза и криза отторжения (КО) в олиго-анурическую фазу функционирования ПАТ выполняли пункционную биопсию на 5–7-е сутки, а также при развитии дисфункции трансплантата.

Иммуносупрессивная терапия. Реципиенты обеих групп получали базисную 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А (сандиммун неорал), препараты микофеноловой кислоты (селлсепт, майфортик) или азатиоприн, стероиды. Стартовые дозы препаратов составили: для сандиммуна неорала – 8–10 мг/кг/сут, для селлсепта – 2000 мг/сут, майфортика – 1440 мг/сут, для азатиоприна – 2 мг/кг/сут, для преднизолона – 0,5 мг/кг/сут. В послеоперационном периоде с целью коррекции дозировки циклоспорина А проводился мониторинг концентрации препарата в крови.

У 38,6% больных применялась 4-компонентная схема иммуносупрессии. Показаниями к назначению последней были: исходный уровень преобладающих антител >15%; исторический положительный cross-match с другими донорами; повторная трансплантация; детский возраст реципиента. В качестве четвертого компонента на этапе индукции применялись ATG в виде интраоперационного болюсного введения в дозе 9 мг/кг или

в течение 7 дней после операции в дозе 2 мг/кг, либо высокоспецифичные моноклональные антитела – антагонисты интерлейкина-2: Simulect или Zenарax по рекомендуемым схемам. В случаях развития реакции отторжения использовалась пульс-терапия метилпреднизолоном. При гуморальном отторжении применялись сеансы плазмафереза, полный курс лечения (в течение 10–14 суток) поликлональными антителами: ATG-Fresenius в дозе 3–5 мг/кг/сут, ОКТ-3 в дозе 2,5–5 мг/сут.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с формированием базы данных и использованием пакета компьютерных программ «Statistica Ver. 6.0.» (StatSoft, Inc.). Отдаленные результаты трансплантации оценивали путем анализа кривых актуальной выживаемости трансплантатов, построенных по методике Каплана–Мейера. При расчете выживаемости трансплантата оценивалось время с момента пересадки до момента возобновления диализотерапии, т. е. «смерти трансплантата». В случаях потери контакта с реципиентом или его гибели с функционирующим трансплантатом данный случай рассматривался как положительное наблюдение на момент указанного события. Статистические данные соответствуют показателям на февраль 2008 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Течение раннего послеоперационного периода и хирургические осложнения при трансплантации почки в зависимости от типа донора

Одним из очевидных преимуществ трансплантации от ЖД являются меньшие сроки консервации донорского органа. Среднее время ишемии (холодовой и вторичной тепловой) в группе АТПП составило $18,8 \pm 3,1$ ч, в группе РАТП – $2,2 \pm 1,17$ ч ($p < 0,001$). Трансплантаты в соответствии со сроками консервации в каждой из групп распределились следующим образом (рис. 1 и 2).

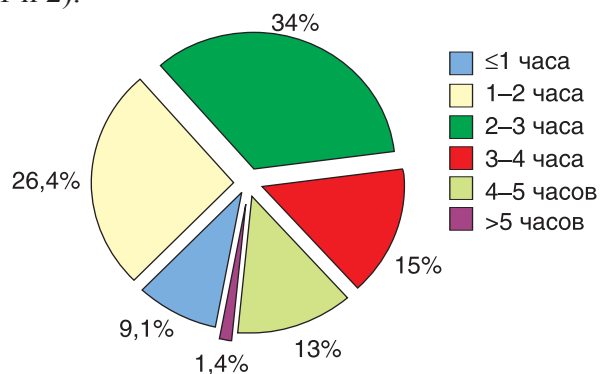


Рис. 1. Распределение реципиентов в группе РАТП по времени ишемии трансплантата

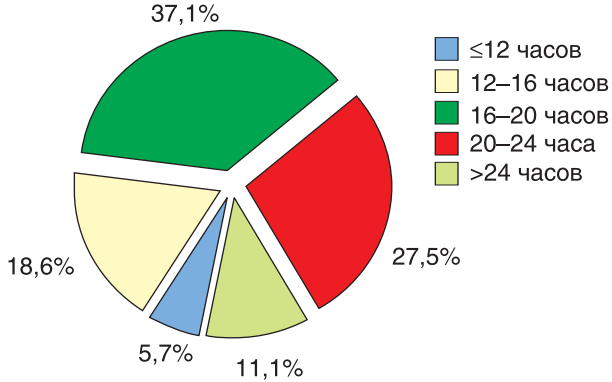


Рис. 2. Распределение реципиентов в группе АТПП по времени ишемии трансплантата

При оценке функции трансплантатов в ранние сроки после операции были получены убедительно лучшие показатели ее восстановления в группе РАТП (рис. 3). Так, частота развития отсроченной функции в группе АТПП была значительно выше и составила 43,2%, в то время как у реципиентов в группе РАТП подобное осложнение наблюдалось в 7,7% случаев, что почти в 6 раз меньше. Количество ПНФТ в группе АТПП также значительно выше (более 10 раз) по сравнению с группой РАТП – 6,1% vs. 0,5%. При этом из 17 ПНФТ 15 (88,2%) трансплантатов имели сроки консервации более 15 часов.

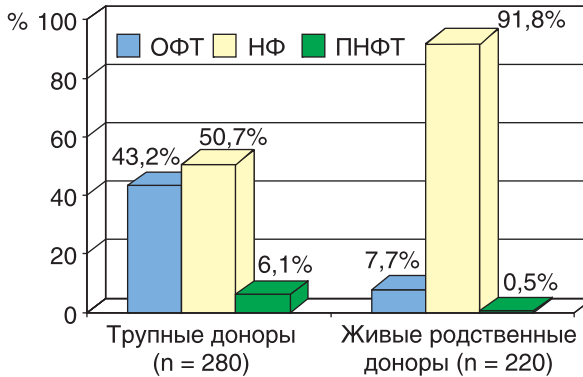


Рис. 3. Характер восстановления функции трансплантата (p < 0,05)

Данный факт диктует необходимость максимального сокращения времени консервации при трупной ТП. Это особенно важно, если учесть установленное отрицательное влияние ОФТ на отдаленные результаты трансплантации (рис. 4).

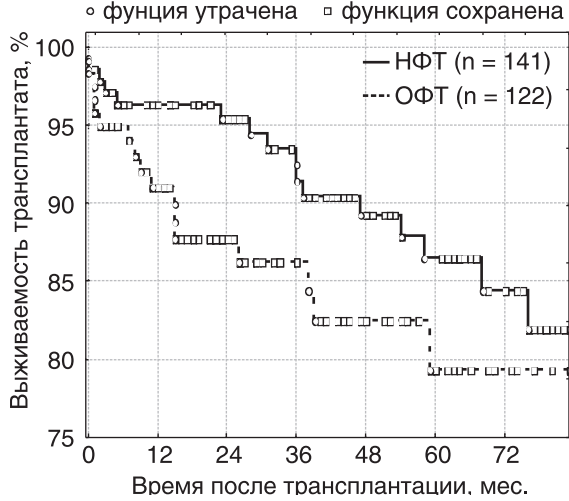


Рис. 4. 6-летняя выживаемость трансплантатов по Каплану-Мейеру в группе АТПП в зависимости от характера восстановления функции (p = 0,06 по Coх-Mantel Test)

Частота ранних КО, подтвержденных пункционной биопсией, в группе АТПП по сравнению с группой РАТП была выше более, чем в два раза, и составила 22,1% против 10% соответственно (p < 0,05) (рис. 5). При этом доля КО, развившихся на фоне ОФТ, также более значимая при ТП от трупного донора (67,7%), чем от живого родственного (40,9%).

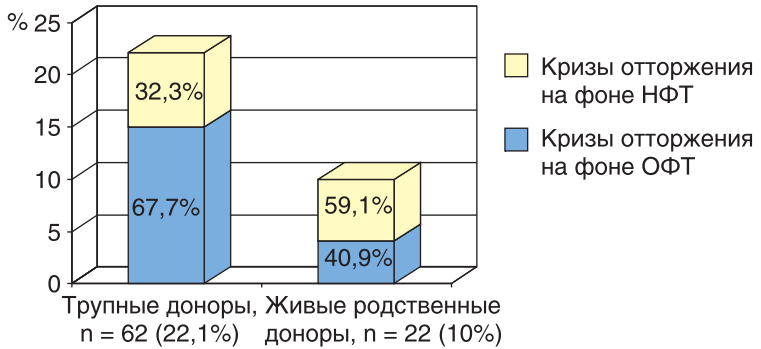


Рис. 5. Частота кризов отторжения, подтвержденных биопсией, в раннем послеоперационном периоде (p < 0,05)

Количество хирургических осложнений в группе реципиентов после АТПП было значительно больше, чем в группе реципиентов после РАТП (27,1 и 15,5% соответственно, p < 0,05) (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика хирургических осложнений
в зависимости от типа донора**

Хирургические осложнения	Трупный донор (n = 280)	Родственный донор (n = 220)
Некроз мочеточника (и) лоханки из них приведшие к ТЭ	15 (5,4%)* 2 (0,7%)	6 (2,7%) * 0
Несостоятельность УЦА из них приведшие к ТЭ	5 (1,8%) 0	4 (1,8%) 0
Стриктура мочеточника из них приведшие к ТЭ	2 (0,7%) 1 (0,35%)	3 (1,4%) 0
Стеноз УЦА	3 (1,1%)	1 (0,45%)
Инфравезикальная обструкция	0	2 (0,9%)
Кровотечения, гематомы из них приведшие к ТЭ	21 (7,5%) 3 (1,1%)	11 (5,0%) 0
Тромбозы из них приведшие к ТЭ	2 (0,7%) 2 (0,7%)	0
Лимфоцеле	14 (5,0%)*	5 (2,3%)*
Гнойно-септические осложнения из них приведшие к ТЭ	14 (5,0%)* 3 (1,1%)	2 (0,9%)* 1 (0,45%)
Всего	76 (27,1%) *	34 (15,5%) *
Ранние хирургические потери	11 (3,9%)*	1 (0,45%)*

Примечание. * – $p < 0,05$. ТЭ – трансплантатэктомия.

Важно отметить, что лишь в одном случае (0,45%) после РАТП трансплантат был потерян на ранних сроках по хирургическим причинам, в то время как после АТП трансплантатэктомия (ТЭ), вызванная хирургическими осложнениями, была выполнена у 11 реципиентов (3,9%).

В целом количество ранних потерь (до 3 месяцев) трансплантатов по различным причинам в группе АТП было достоверно больше ($p < 0,05$), чем в группе РАТП, и составило 35 случаев (12,5%) против 3 наблюдений (1,4%) соответственно (рис. 6). При этом в группе РАТП в одном случае был зарегистрирован сверхострый криз отторжения, в другом – ПНФТ, и лишь в единственном – хирургическое осложнение – гнойно-септическое.

Структура ранних потерь в группе АТП представлена на рис. 7.

Как следует из полученных данных, более 1/3 ранних потерь трансплантата связаны с первичным отсутствием его функции, 1/3 приходится на хирургические осложнения, и только 20% обусловлены иммунологическими причинами (некупируемые кризы отторжения).

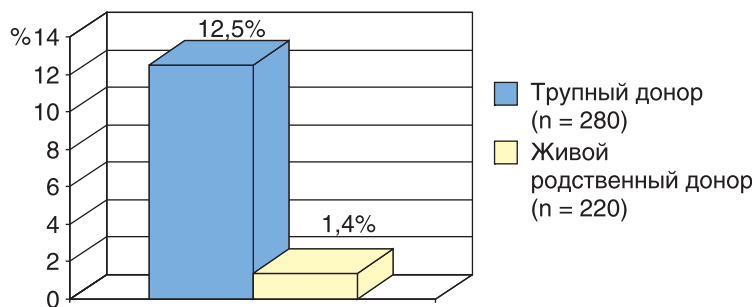


Рис. 6. Количество ранних потерь трансплантатов



Рис. 7. Причины ранних потерь трансплантата при трансплантации от трупного донора (n = 280)

Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки в зависимости от типа донора

Для оценки влияния ранних послеоперационных осложнений на отдаленную судьбу трансплантатов были построены кривые выживаемости для каждой из групп по методу Каплана–Мейера. При анализе полученных кривых нами было отмечено, что формирование существенной разницы в выживаемости между группами АТПП и РАТП, которая составила 11,1% ($p < 0,05$), происходит в течение первых трех месяцев после ТП, что преимущественно обусловлено значительным количеством ранних потерь неиммунологической природы в группе АТПП (рис. 8).

Отдаленные результаты АТП в зависимости от типа донора мы оценивали по уровню выживаемости ПАТ, также используя метод Каплана–Мейера. Выживаемость трансплантатов в группах РАТП и АТПП составила соответственно: через 1 год – 98,5 и 87,4 %, 3 года – 91,8 и 80,7%, 5 лет – 88,4 и 75,7%, через 8 лет – 83,5 и 67,1% (рис. 9).

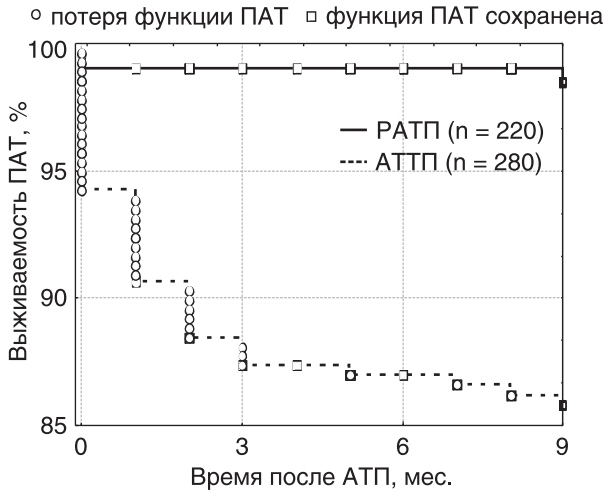


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов в ближайший послеоперационный период в зависимости от типа донора (по Каплану-Мейеру) ($p < 0,05$)

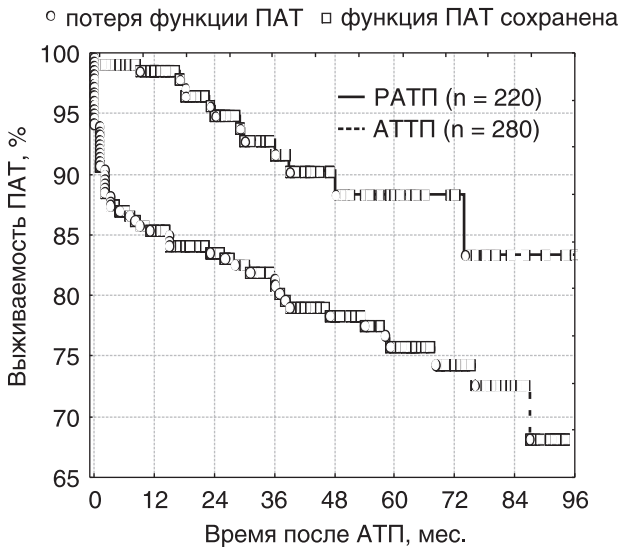


Рис. 9. Выживаемость трансплантатов по Каплану-Мейеру в зависимости от типа донора ($p < 0,05$)

Важно отметить, что сформировавшаяся в течение ближайшего послеоперационного периода (3 месяца после АТП) разница в показателях выживаемости трансплантатов между группами сохранялась на протяжении последующего периода наблюдения. Минимизация указанных хирургических и нехирургических осложнений на ранних сроках после трансплантации является важным резервом для улучшения непосредственных и отдаленных результатов трансплантации от трупного донора.

Планирование и хирургическая подготовка реципиентов к пересадке почки

В нашем исследовании у 28 реципиентов в группе РАТП были выполнены симультанные с пересадкой операции (табл. 3). Наиболее частой операцией у реципиентов являлась нефрэктомия (НЭ), выполнявшаяся по поводу поликистоза, злокачественной артериальной гипертензии, либо связанная с врожденной патологией развития мочевыводящей системы.

При анализе ближайшего послеоперационного периода (табл. 4) в группе пациентов, которым были произведены симультанные операции с ТП, отмечен больший процент осложнений, требовавших повторных оперативных вмешательств, по сравнению с контрольной группой (17,9% vs. 15,1%).

Таблица 3

Симультанные с ТП операции

Виды операций	Количество
Нефрэктомия по поводу:	
ВАРМС	12
Злокачественной артериальной гипертензии	12
Поликистоза	1
Клиновидная резекция яичника	1
Экстирпация матки	1
Лапароскопическая холецистэктомия	1

Примечание. ВАРМС – врожденная аномалия развития мочевой системы.

Среди осложнений в исследуемой подгруппе преобладают геморрагические. Однако лишь в одном случае кровотечение с формированием гематомы в ложе удаленной собственной почки являлось прямым следствием расширенного объема операции. По остальным категориям хирургических осложнений принципиальных различий между группами не выявлено. Расширение объема операций ни в одном случае не привело к потере трансплантата.

Таблица 4

**Хирургические осложнения в зависимости
от наличия симультанных операций в группе РАТП**

Хирургические осложнения	РАТП с симультанными операциями (n = 28)	РАТП без симультанных операций (n = 192)
Некроз мочеточника и лоханки	0	6 (3,1%)
Несостоятельность УЦА	0	4 (2,1%)
Стеноз УЦА	0	1 (0,5%)
Стриктура мочеточника	0	3 (1,6%)
Инфравезикальная обструкция	0	2 (1,0%)
Лимфоцеле	1 (3,6%)	4 (2,1%)
Кровотечения, гематомы	3 (10,7%)*	8 (4,2%)*
Гнойно-септические осложнения	1 (3,6%)	1 (0,5%)
Всего	5 (17,9%)	29 (15,1%)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Выбор метода артериальной реконструкции

При формировании артериального анастомоза между единственной артерией почечного трансплантата от живого донора и сосудами реципиента нами преимущественно использовалась (91% наблюдений) внутренняя подвздошная артерия. Приоритет данной артерии отдавался по нескольким причинам. Во-первых, при использовании данной артерии в условиях недостаточной длины почечной артерии создавалось максимальное удобство для наложения анастомоза. Во-вторых, суммарная длина созданного артериального ствола после сосудистой пластики давала возможность наиболее оптимального расположения органа в забрюшинном пространстве. В-третьих, минимальная лимфодиссекция при мобилизации артерии уменьшала риск развития лимфоцеле в послеоперационном периоде. При трансплантации трупной почки, напротив, традиционно преимущественно использовали общую или наружную подвздошную артерию реципиента в 89,8% случаев.

Использование ПАТ с множественными артериями

В нашем исследовании 30 реципиентам в группе РАТП и 24 в группе АТПП были пересажены донорские почки, имеющие множественные артерии. Варианты анастомозов представлены в табл. 5.

Для оценки влияния наличия множественных артерий на результаты РАТП нами проведен анализ хирургических осложнений в ближайший послеоперационный период (табл. 6).

Таблица 5

Варианты артериальных анастомозов при РАТП и АТПП

Варианты анастомозов	Количество	
	РАТП (n = 220)	АТПП (n = 280)
Одна артерия ПАТ:	190 (85,9%)	256 (91,4%)
• с ВПА «конец в конец»	172 (91,0%)	26 (10,2%)
• с ОПА «конец в бок»	12 (6,3%)	45 (17,6%)
• с НПА «конец в бок»	6 (2,7%)	185 (72,2%)
Две артерии ПАТ:	29 (13,2%)	23 (8,2%)
• с ВПА «конец в конец» + с ННА «конец в конец»	13 (44,8%)	1 (4,3%)
• с НПА «конец в бок» + с ННА «конец в конец»	0	12 (52,2%)
• с ВПА «конец в конец» + с ОПА «конец в бок»	0	2 (8,6%)
• V-образное соустье с ВПА «конец в конец»	3 (10,3%)	1 (4,3%)
• с ВПА «конец в конец» + с НПА «конец в бок»	6 (20,6%)	1 (4,3%)
• с ОПА «конец в бок» + с НПА «конец в бок»	1 (3,5%)	1 (4,3%)
• с ветвями ВПА «конец в конец»	2 (6,9%)	0
• добавочная артерия с основным стволом ПАТ «конец в бок» с ВПА «конец в конец»	2 (6,9%)	0
• V-образное соустье с НПА «конец в бок»	1 (3,5%)	2 (8,6%)
• добавочная артерия с основным стволом ПАТ «конец в бок» с НПА «конец в бок»	1 (3,5%)	2 (8,6%)
• V-образное соустье с ОПА «конец в бок»	0	1 (4,3%)
Три артерии ПАТ:	1 (0,45%)	1 (0,4%)
• добавочная артерия с основным стволом ПАТ «конец в бок» с ВПА «конец в конец» + нижне-полюсная артерия ПАТ с ННА «конец в конец»	1 (100%)	0
• добавочная артерия с основным стволом ПАТ «конец в бок» с ВПА «конец в конец» + нижне-полюсная артерия ПАТ с НПА «конец в бок»	0	1 (100%)

Примечание. ВПА – внутренняя подвздошная артерия; НПА – наружная подвздошная артерия; ОПА – общая подвздошная артерия; ННА – нижняя надчревная артерия.

В исследуемой подгруппе не наблюдалось ни одного сосудистого осложнения (прежде всего тромбоза), повлекшего утрату ПАТ. Лишь в одном случае хирургическое осложнение (некроз мочеточника) можно связать с особенностями реваскуляризации ПАТ. Следует отметить формирование лимфоцеле, встретившееся в двух наблюдениях: в обоих при формировании сосудистых анастомозов использовалась наружная подвздошная артерия. Процент хирургических осложнений в группе реципиентов, получивших ПАТ с вариантной сосудистой ножкой, несколько выше аналогичного показателя в группе сравнения (20,0% против 14,7%). Однако структура данных осложнений не указывает на риск использования ПАТ с множественными сосудами. Доля реципиентов с ОФТ в дан-

ной группе также незначительно выше и составляет 10,0% против 7,4%. Это связано с ишемическими повреждениями, обусловленными техническими особенностями донорского этапа и собственно трансплантации.

Таблица 6

Сравнительная характеристика послеоперационного периода в зависимости от наличия множественных артерий в группе РАТП

Осложнения	ПАТ с множественными артериями (n = 30)	ПАТ с одной артерией (n = 190)
Некроз мочеточника и лоханки	1 (3,33%)	5 (2,6%)
Несостоятельность УЦА	1 (3,33%)	3 (1,6%)
Стеноз УЦА	1 (3,33%)	0
Стриктура мочеточника	0	3 (1,6%)
Инфравезикальная обструкция	0	2 (1,05)
Лимфоцеле	2 (6,7%)*	3 (1,6%)*
Кровотечения, гематомы	1 (3,33%)	10 (5,3%)
Гнойно-септические осложнения	0	2 (1,05%)
Всего	6 (20,0%)	28 (14,7%)
ОФТ	3 (10,0%)	14 (7,4%)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Связь между способом реваскуляризации ПАТ и формированием лимфоцеле

По результатам наших исследований, в 7,7% случаев РАТП при использовании наружной или общей подвздошных артерий для анастомозирования с единственной почечной артерией трансплантата в ближайший послеоперационный период требовалось хирургическое вмешательство по поводу лимфоцеле. При использовании ВПА данное осложнение, требовавшее хирургической коррекции, встречалось в 1,6% наблюдений. В случаях наличия множественных артерий у ПАТ, когда для реваскуляризации донорского органа ВПА использовалась либо совместно с нижней надчревной артерией, либо изолированно (ветви ВПА), частота лимфоцеле составила 6,3% по сравнению с 14,3% в группе реципиентов, у которых были использованы НПА или ОПА. Подобная разница во встречаемости лимфоцеле обусловлена меньшей диссекцией лимфатических протоков в области подвздошных сосудов при мобилизации ВПА, чем при выделении общей или наружной подвздошных артерий. Таким образом, преимущественное использование ВПА является одним из путей снижения хирургических осложнений в ближайший послеоперационный период, что в равной степени относится как к родственной, так и к трупной трансплантации.

Результаты использования левого и правого ПАТ при РАТП

В соответствии с принятым протоколом обследования доноров и алгоритмом выбора донорской почки в 49 случаях были получены правые ПАТ. При анализе результатов трансплантации почки от живых родственных доноров в зависимости от использования левой или правой почки были получены следующие данные (табл. 7).

Таблица 7

**Сравнительная характеристика послеоперационного периода
в зависимости от вида почечного трансплантата (левый / правый)
в группе РАТП**

Осложнения	Правый ПАТ (n = 49)	Левый ПАТ (n = 171)
Некроз мочеточника и(или) лоханки	1 (2,0%)	5 (2,9%)
Несостоятельность УЦА	0	4 (2,3%)
Стеноз УЦА	0	1 (0,6%)
Стриктур мочеточника	0	3 (1,8%)
Инфравезикальная обструкция	0	2 (1,2%)
Лимфоцеле	1 (2,0%)	4 (2,3%)
Кровотечения, гематомы	4 (8,2%)*	7 (4,1%)*
Гнойно-септические осложнения	2 (4,1%)	0
Всего	8 (16,3%)	26 (15,2%)
ОФТ	10 (20,4%)*	7 (4,1%)*

Примечание. * – $p < 0,05$.

В обеих подгруппах частота осложнений, требовавших повторных хирургических вмешательств, была аналогичной: 16,3% (8 наблюдений) и 15,2% (26 наблюдений) соответственно. Тем не менее статистически достоверно отмечено более частое развитие кровотечений и ОФТ при использовании правого ПАТ (рис. 10, 11).

Источником возникновения гематом в ложе трансплантата в группе с правым ПАТ явились разрывы паренхимы почки, по-видимому, возникшие в результате нарушения внутрпочечной гемодинамики с развитием венозной гипертензии (1 наблюдение), несостоятельность артериального сосудистого анастомоза (1 наблюдение). В двух случаях была произведена ревизия послеоперационной раны по поводу гематомы ложа ПАТ, возникшей после выполнения пункционной биопсии. Два случая развития гнойно-септических осложнений также связаны с наличием гематом в ложе ПАТ.

Частота развития ОФТ у реципиентов, получивших правый ПАТ, составила 20,4%, а при трансплантации левого ПАТ подобное осложнение было отмечено лишь в 4,1% случаев ($p < 0,05$). Таким образом, использование правого нефротрансплантата является в определенном смысле фактором риска в отношении ОФТ и возникновения хирургических осложнений в ближайший послеоперационный период.

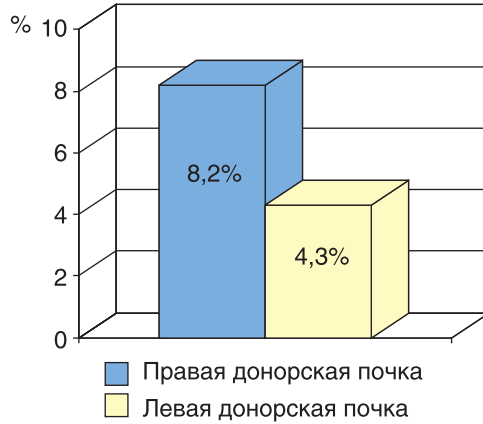


Рис. 10. Частота кровотечений в группе РАТП в зависимости от типа донорской почки: левая или правая ($p < 0,05$)

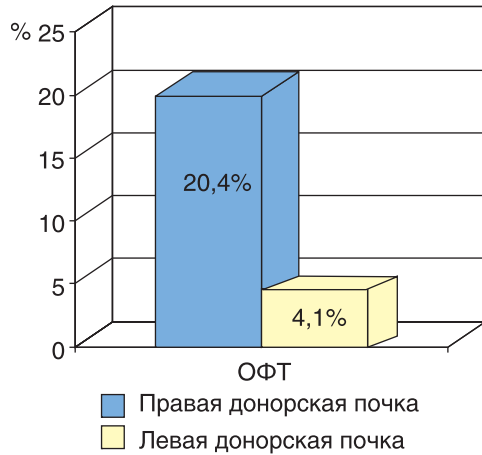


Рис. 11. Частота развития ОФТ в группе РАТП в зависимости от типа донорской почки: правая или левая ($p < 0,05$)

Результаты РАТП у реципиентов детского возраста

В группе РАТП 27 операций были выполнены детям в возрасте от 8 до 18 лет, где средний возраст составил $13,5 \pm 2,7$ года, мальчиков и девочек было 12 и 15. Почти в половине случаев причиной развития ТХПН явились различные аномалии развития мочевой системы, что обуславливало наличие в анамнезе многочисленных реконструктивно-пластических или радикальных операций, результатом чего явились выраженные рубцово-спаечные процессы брюшной полости и забрюшинного пространства. У четырех реципиентов, масса тела которых была меньше 18 кг, применялся срединный лапаротомный доступ.

Таблица 8

**Характеристика послеоперационного периода
у реципиентов детского возраста**

Хирургические осложнения	Пациенты младше 18 лет после РАТП (n = 27)	Пациенты старше 18 лет после РАТП (n = 193)
Некроз мочеточника (и лоханки)	1 (3,7%)	5 (2,6%)
Несостоятельность УЦА	0	4 (2,1%)
Стриктура мочеточника	1 (3,7%)	2 (1,0%)
Стеноз УЦА	0	1 (0,5%)
Инфравезикальная обструкция	0	2 (1,0%)
Кровотечения, гематомы	2 (7,4%)	9 (4,7%)
Лимфоцеле	1 (3,7%)	4 (2,1%)
Гнойно-септические осложнения из них приведшие к ТЭ	0 0	2 (1,0%) 1 (0,5%)
Всего	5 (18,5%)	29 (15,0%)
ОФТ (в том числе 1 ПНФТ)	4 (14,8%)*	13 (6,7%)*
Ранние хирургические потери	0	1 (0,5%)

Примечание. * – $p < 0,05$.

Анализ хирургических осложнений (табл. 8) в данной подгруппе с учетом ведущей патологии, отягченного анамнеза предшествующих инвазивных вмешательств, хирургических особенностей основной операции, массы тела реципиентов свидетельствует о сопоставимых результатах с таковыми в подгруппе взрослых реципиентов. В то же время детский возраст реципиента следует рассматривать как фактор риска в плане развития ОФТ и ПНФТ.

ВЫВОДЫ

1. Преимущества родственной трансплантации почки состоят в лучшей начальной функции трансплантата, снижении частоты послеоперационных осложнений и его ранних потерь. В значительной степени это определяется сокращением сроков консервации донорского органа при РАТП по сравнению с АТПП ($2,2 \pm 1,2$ часа против $18,8 \pm 3,1$ часа). Немедленное функционирование трансплантата в этих группах отмечается в 91,8 и 50,7%; отсроченная функция – в 7,7 и 43,2%; первично не функционирующие трансплантаты – в 0,5 и 6,1% наблюдений, соответственно ($p < 0,05$).

2. Хирургические осложнения (сосудистые, урологические) при аллотрансплантации почки от живого родственного донора встречаются в 1,8 раза реже, чем при аллотрансплантации почки от трупного донора. При этом количество хирургических осложнений, ведущих к ранней ут-

рате трансплантата, в случае трупной трансплантации в 8,6 раза выше по сравнению с родственной пересадкой почки (3,9% против 0,45% соответственно, $p < 0,05$).

3. Существенный вклад в различия выживаемости трансплантатов от ЖРД и ТД вносят более частые ранние потери последних (12,5% против 1,4%). Выживаемость трансплантатов соответственно составляет: через 1 год – 98,5 и 85,4%, 3 года – 91,8 и 80,7%, 5 лет – 88,4 и 75,7%, через 8 лет – 83,5 и 67,1%. Реальными путями улучшения результатов трупной трансплантации почки должны стать выработка организационного алгоритма, направленного на максимальное сокращение времени консервации донорского органа, и оптимизация хирургической техники, со снижением частоты хирургических осложнений, требующих выполнения нефрэктомии.

4. Наличие множественных артерий, выбор правой донорской почки, детский возраст реципиента не оказывают влияния на непосредственные результаты трансплантации от живого родственного донора. В то же время при использовании правой почки и трансплантации детям достоверно возрастает риск отсроченной функции трансплантата.

5. При планировании операции аллотрансплантации почки от живого родственного донора, особенно в случае ее преддиализного выполнения, оправдано симультанное выполнение операции нефрэктомии или бинифрэктомии по показаниям, что не сопровождается существенным увеличением частоты хирургических осложнений и сроков реабилитации. Данная тактика позволяет сократить негативные эффекты ренопривного состояния.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе метода лечения больного с ТХПН в первую очередь следует рассматривать возможность родственной трансплантации с учетом ее установленных преимуществ.

2. При планировании трансплантации от живого родственного донора предпочтение следует отдавать левой почке.

3. При трансплантации от трупного донора необходимо максимальное сокращение времени холодной ишемии до 15 часов и менее.

4. Для выполнения артериального анастомоза при трупной трансплантации рекомендуется более широко использовать внутреннюю подвздошную артерию реципиента при отсутствии ее атеросклеротического поражения. Данный подход является мерой профилактики артериальных тромбозов, лимфореи и лимфоцеле.

5. Для профилактики урологических осложнений (некроз, стенозирование) необходимо производить укорочение мочеточника ПАТ до 4–5 см с наложением экстравезикального анастомоза без стентирования.

6. При наличии показаний к удалению собственных почек реципиента целесообразно рассмотреть возможности выполнения симультанной операции, а хирургическую коррекцию экстраренальной патологии необходимо производить на этапе подготовки к трансплантации.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Аристов А.И., Абрамова Н.Н., Иноземцев А.С., Платонов В.С.* Радиологическое обследование доноров и варианты сосудистых анастомозов при родственной трансплантации почки // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – Т. 5. – № 7. – 2004. – С. 103–110.
2. *Шаршаткин А.В., Аристов А.И., Иноземцев А.С., Платонов В.С., Мойсюк Я.Г.* Варианты сосудистых анастомозов при родственной трансплантации почки // Новое в реконструктивной хирургии: Тезисы научной конференции молодых ученых, посвященной Дню основания РНЦХ РАМН. – М., 2004. – С. 154–155.
3. *Беляев А.Ю., Платонов В.С., Аристов А.И.* Применение сосудистых протезов для обеспечения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа // Новое в реконструктивной хирургии: Тезисы научной конференции молодых ученых, посвященной Дню основания РНЦХ РАМН. – М., 2004. – С. 214–215.
4. *Шаршаткин А.В., Аристов А.И., Пулькиова Н.В., Платонов В.С., Мойсюк Я.Г.* Трансплантация почки от живого донора. Современные возможности, результаты и перспективы // Материалы конференции «Клиническая трансплантация органов». – Москва. – 14–15 апреля, 2005. – С. 112–113.
5. *Шаршаткин А.В., Платонов В.С., Порчхидзе З.А., Азаренкова О.В., Мойсюк Я.Г.* Значение трансплантации почки от родственного донора в условиях современного кризиса органного донорства // Материалы городской научно-практической конференции «Органное донорство». – М., 2006. – С. 22–25.
6. *Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Платонов В.С., Илжанов М.И., Илжанова Н.Ю., Порчхидзе З.А., Азаренкова О.В.* Оптимизация хирургических методов подготовки реципиентов к родственной пересадке почки // Тезисы конференции «Клиническая трансплантация органов». – М., 2007. – С. 158–159.
7. *Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Платонов В.С., Илжанов М.И., Порчхидзе З.А.* Хирургические аспекты трансплантации правой почки от живого донора // Тезисы конференции «Клиническая трансплантация органов». – М., 2007. – С. 160–161.
8. *Платонов В.С., Азаренкова О.В., Милосердов И.А., Илжанов М.И., Илжанова Н.Ю., Шаршаткин А.В., Мойсюк Я.Г.* Результаты трансплантации почки в зависимости от источника получения донорских органов // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. – М. – 2008. – С. 140–141.
9. *Порчхидзе З.А., Шаршаткин А.В., Азаренкова О.В., Платонов В.С., Сайдулаев Д.А., Мойсюк Я.Г.* Отдаленные риски нефрэктомии и оценка качества

жизни родственных доноров почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – № 5 (43). – С. 46–51.

10. **Платонов В.С.,** Азаренкова О.В., Шаршаткин А.В., Порчхидзе З.А., Соломина Ю.А., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г. Результаты трансплантации почки в зависимости от источника получения донорских органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – № 5 (43). – С. 56–63.

Ульянкина Ирина Владимировна

МИНИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

14.01.24. – трансплантология и искусственные органы

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Санкт-Петербург – 2011

Работа выполнена в ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Резник Олег Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Наиболее значительные успехи в трансплантации почки (ТП) связаны с внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов: ингибиторов кальциневрина (ИКН), микофенолатов, новых препаратов моноклональных антител [Томилина Н.А., 2007; Прокопенко Е.И., 2010]. За последние 25 лет, с началом использования циклоsporина А в 1983 году, число трансплантатов, сохраняющих функцию через год после операции, выросло с 50 до 90% [Сеска J.M., 2003]. Однако успехи клинической нефротрансплантологии относятся, главным образом, к первым годам после операции, тогда как показатели длительной выживаемости трансплантатов в отдаленном периоде остаются незначительными. По данным различных международных регистров (США, Европы, Австрии), к 10–15 годам выживаемость трансплантатов составляет около 50%, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [OPTN Policy 5.3, 2003]. Аналогичные отдаленные результаты ТП получены и в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова, г. Москва [Нефрология: национальное руководство, 2009]. Период полужизни почечного трансплантата в среднем не превы-

шает 7,2 года [Nankivell B., 2003]. Эти показатели остаются постоянными на протяжении длительного времени, поскольку свой вклад в развитие ХТН вносит токсичность самих иммуносупрессантов, которая зависит как от дозы, так и от механизма действия данных препаратов [Томилина Н.А., 2003; Ponticelli C., 2008; Wavamunno M.D., Chapman J.R., 2008; Brouard S. et al., 2011].

Таким образом, необходимо отметить наличие парадокса в современной практике трансплантации почек – отсутствие существенного улучшения отдаленных результатов пересадки почки, за счет нефротоксичности ингибиторов кальциневрина и развития ХТН, несмотря на двукратное повышение 1–2 летней выживаемости трансплантатов [Столяревич Е.С., 2010].

Дефицит донорских органов в трансплантации почек привел к тому, что происходит расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования тактики изъятия почек от доноров с расширенными критериями (ДПК) – «expanded criteria donors» [Cecka J.M. 2003; Cohen B. et al., 2005; Meier-Kriesche H. et al., 2005]. Снижение периода полужизни трансплантата за счет токсичности иммуносупрессантов становится особенно актуальным в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов.

Пересадка почек от субоптимальных доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [Danovitch G.M. et. al., 2003; Carter J.T. et al., 2005; Arns W. et al., 2007]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США в 2002 году специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входит до 47% всех реципиентов [Delmonico F.L., Wynn J.J., 2002; Port F., 2003; Sung R.S. et al., 2005].

Среди диализной популяции всех стран мира и в России значительно возросла доля пожилых пациентов. По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов от 65 и более лет составила 10%, от 55 до 64 лет – 19,1% [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2007]. По данным исследования, проведенного в 2009 г., из 1009 больных, получающих лечение в муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга, треть составляют пациенты в возрасте от 60 до 80 лет [Ананьев А.Н. и др., 2009].

Почечный трансплантат (ПТ), полученный от донора с расширенными критериями, обладает сниженным функциональным резервом, более чувствителен к токсическому воздействию ИКН, что требует снижения дозы иммуносупрессии [Bradley B.A., 2002; Fellstrom B., 2004; Martins P.N.A. et al., 2005]. Поэтому пациентам, получившим субоптимальный трансплантат, показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, снижение эффекта нефротоксичности ИКН [Ponticelli C., 2008]. Трансплантацион-

ными нефрологами предпринимаются попытки применения иммуносупрессивных схем с включением m-TOR-ингибиторов для данной группы реципиентов [Luke P.P.W. et al., 2008]. Это позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая его нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [Pascual J. et al., 2006; Moro J. et al., 2007; Li Y.T. et al., 2008; Giron F. et al., 2010; Tedesco-Silva H. et al., 2011; Cooper J.E. et al., 2011].

Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина (ЦсА) и Эверолимуса в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт раннего применения комбинации ЦсА и Эверолимуса в отечественной практике незначителен. Поиски адекватных решений в области различных режимов иммуносупрессии, позволяющих снизить нефротоксичность ИКН и предупредить развитие ХТН, являются нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

Цель исследования

Влияние снижения дозировок ИКН на результативность и эффективность трансплантации почек, в том числе полученных от доноров с расширенными критериями.

Задачи исследования

1. Изучить показатели раннего послеоперационного периода у реципиентов трансплантатов, полученных от стандартных доноров, в зависимости от начальных дозировок препаратов традиционной иммуносупрессии.
2. Показать влияние инициального снижения стандартных доз ИКН и других компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки, получивших трансплантат от стандартных доноров, на отдаленные результаты пересадки.
3. Определить показания к раннему назначению Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями, в зависимости от донорских характеристик, разработать протокол иммуносупрессии с ранним назначением Эверолимуса и снижением доз Сандиммуна Неорала.
4. Исследовать влияние раннего назначения Эверолимуса и одновременной редукции дозы циклоспорина на функцию трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.
5. Сравнить результаты пересадки почек у реципиентов, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями с применением новых разработанных схем иммуносупрессии и без них, показать преимущество новых режимов.

Научная новизна

Результаты диссертационного исследования показывают возможность применения схем со снижением традиционных дозировок ИКН (Сандимун Неорал) у пациентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, для предотвращения развития нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальциневрина, что ведет к улучшению отдаленных результатов пересадки почки.

Разработаны показания и режим ранней конверсии на ингибиторы пролиферативного сигнала для реципиентов, получивших субоптимальный трансплантат, в соответствии с особенностями морфологической картины.

Применение разработанного режима ранней конверсии на ингибиторы пролиферативного сигнала позволяет расширить границы приемлемости донорского материала, ранее исключавшегося для использования.

Сочетание диагностики качества донорского материала, включающего экспресс-биопсию почечных трансплантатов, результаты которой определяют выбор реципиента из специального листа ожидания и применение новой схемы иммуносупрессивной терапии, является принципиально новым подходом в отечественной практике пересадки почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

Практическая значимость работы

Внедрение в клиническую практику работы трансплантационного нефролога алгоритма подбора пары «донор с расширенными критериями – реципиент» на основании патоморфологической характеристики донорского материала («нулевой» биопсии) позволяет формировать специальный лист ожидания и тем самым расширять пул использованных доноров почек.

Разработанные в ходе исследования иммуносупрессивные схемы с использованием минимизации дозировок ингибиторов кальциневрина при трансплантации почек от стандартных доноров позволяют предупредить развитие нефротоксичности ИКН в трансплантате без повышения риска развития криза отторжения.

Результаты, полученные при проведении исследования, позволяют применять разработанные схемы иммуносупрессии для сохранения функции субоптимальных трансплантатов, предупреждения развития хронической трансплантационной нефропатии и могут быть рекомендованы для внедрения в практику работы отечественных трансплантационных центров.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение дозировок ИКН у пациентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, позволяет предупредить развитие нефро-

- токсичности ИКН без повышения опасности развития кризов отторжения.
2. Раннее включение Эверолимуса в иммуносупрессивные протоколы показано при пересадке почек, полученных от доноров с расширенными критериями.
 3. Применение Эверолимуса позволяет редуцировать стандартные дозы Неорала в 2 и более раз, что ведет к снижению нефротоксичности ИКН.
 4. Иммуносупрессивные схемы с использованием Эверолимуса позволяют достоверно улучшить функцию трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, и предупредить развитие поздней дисфункции трансплантата.

Реализация и внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены на XVIII Санкт-Петербургском нефрологическом семинаре (Санкт-Петербург, июнь 2010 г.), 6-й школе ассоциации трансплантационных координаторов (Санкт-Петербург, февраль 2011 г.), на семинаре «Актуальные вопросы урологии и нефрологии» (Великий Новгород, 2009, 2011 гг.), на заседании проблемной комиссии и ученого совета Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 28 апреля 2011 г.

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в сборе, обработке и анализе научного материала для диссертационной работы. Самостоятельно пролечено в стационаре 149 реципиентов почечного трансплантата, из них 22 реципиента, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями с применением разработанной схемы иммуносупрессии. Лично выполняется амбулаторное наблюдение и лечение пациентов после трансплантации почки.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 140 страницах компьютерного набора и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 207 источников, содержит 10 таблиц и 31 рисунок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинических наблюдений

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 149 реципиентов трупной почки, перенесших трансплантацию почки с 2002-го по 2009 год в ГУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», в том числе у 22 реципиентов, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями. Проанализированы 19 историй болезни пациентов ГУЗ «Городская больница № 31», получивших парный почечный трансплантат от ДРК. Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 24 месяцев.

В соответствии с задачами исследования последовательно были сформированы две основные группы (рис. 1).



Рис. 1. Схема, представляющая формирование клинического материала

Характеристика группы реципиентов, получивших трансплантат от стандартных доноров (группа 1)

В первую группу были включены реципиенты (n = 127), получившие трансплантат от стандартных доноров и принимающие иммуносупрессивную терапию, включающую Сандиммун Неорал, микофенолаты, стероиды (рис. 1). Группа была разделена на две подгруппы. Основными отличительными признаками подгруппы сравнения и исследуемой подгруппы стали целевые показатели концентрации (C_0) Сандиммуна Неорала, а также дозировки Сандиммуна Неорала и стероидов (табл. 1).

В первую подгруппу (подгруппа сравнения № 1) были включены 55 пациентов, прооперированных с начала 2002-го до начала 2007 года и получающие базисную иммуносупрессивную терапию, включающую принятые дозировки Сандиммуна Неорала (7–8 мг/кг/сут) и стероидов 0,6–0,8 мг/кг/сут с первого дня послеоперационного периода.

Вторую подгруппу (исследуемая подгруппа № 2) составили 72 реципиента ПТ, прооперированные с начала 2007 до начала 2010 года и получающие более низкие дозировки Сандиммуна Неорала (5–6 мг/кг/сут) и Метипреда (0,4–0,5 мг/кг/сут). У всех пациентов доза микофенолатов (Селлсепт/Майфортик) была стандартной (2000 и 1440 мг/сут), разделенная на два приема через 12 часов. При общей идентичности сравниваемых подгрупп отмечалась существенная разница в целевых показателях концентрации Сандиммуна Неорала (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика первой группы пациентов исследуемой и подгруппы сравнения (реципиенты почек от стандартных доноров)

Показатели	Подгруппа сравнения, n = 55	Исследуемая подгруппа, n = 72	p
Возраст (средний), лет	43,2 ± 8,4	43,0 ± 8,7	>0,05
Пол, м/ж	34/21 (61% / 39%)	45/27 (62% / 38%)	>0,05
Хр. гломерулонефрит	48 (89%)	66 (92%)	>0,05
Поликистоз	6 (11%)	6 (8%)	>0,05
Гемодиализ	50 (90%)	65 (90%)	>0,05
Перитонеальный диализ	5 (10%)	7 (10%)	>0,05
Диализная терапия, лет	4,4 ± 3,7	3,4 ± 2,1	>0,05
Начальная доза С. Неорала, мг/кг/сут	6–8	5–6	
Начальная доза Метипреда, мг/кг/сут	0,6–0,8	0,4–0,5	
Целевые показатели концентрации Неорала (1-й месяц), нг/мл	220–250	180–200	
Целевые показатели концентрации Неорала (3-й месяц), нг/мл	200–220	180–160	
Целевые показатели концентрации Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	70–100	

Характеристика группы реципиентов, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями (группа 2)

Учитывая увеличение использования для пересадки почки доноров с расширенными критериями, в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе был сформирован особый лист ожидания из потенциальных реципиентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга в возрасте 55 лет и старше, а также пациентов с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа.

Источником трансплантатов для реципиентов этого листа ожидания стали 24 посмертных донора с 2007-го по 2009 год, основные характеристики которых позволили отнести их к категории доноров с расширенными критериями (табл. 2). У доноров в анамнезе имелась сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), а также повышение уровня сывороточного креатинина, протеинурия, высокие дозы вазопрессоров. Все перечисленные факторы ранее, до 2007 года, считались неприемлемыми для осуществления посмертного донорства.

Схема распределения донорских трансплантатов представлена на рис. 2.

По результатам оценки нулевой пункционной биопсии, 4 трансплантата, полученные от 2 доноров с расширенными критериями, признаны непригодными для пересадки (рис. 2). Сорок четыре парных почечных трансплантата, полученных от доноров с расширенными критериями, в дальнейшем использовали в двух разных трансплантационных центрах.

Таблица 2

Характеристика донорской группы

Показатели	Донорская группа, n = 24
Мужчины	15 (63%)
Женщины	9 (37%)
Возраст, лет	56,45 ± 8,39
Причина смерти:	
ЧМТ	8 (33%)
ОНМК	16 (67%)
Смерть мозга	9 (37%)
Асистолические доноры	15 (63%)
Диурез за последний час, мл	336,3 ± 123,2
Креатинин, мкмоль/л	106,6 ± 44,9
Дофамин, мкг/кг/мин	8,8 ± 3,3

Примечание. ЧМТ – черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

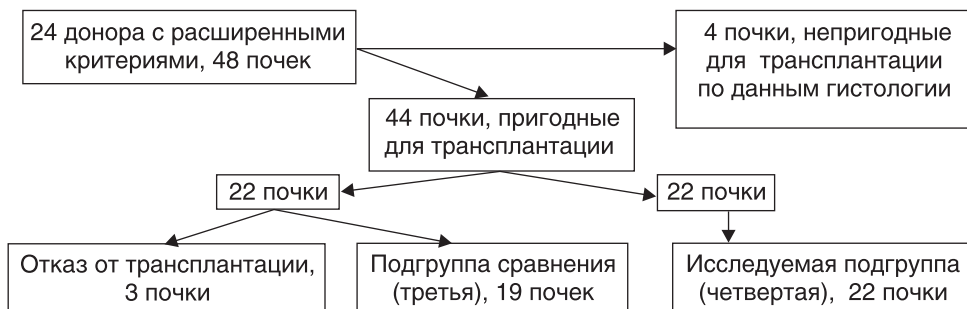


Рис. 2. Схема распределения почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями

В зависимости от донорских характеристик была сформирована **вторая группа** реципиентов почечных трансплантатов ($n = 41$), от доноров с расширенными критериями, получивших терапию на основе ИКН, ММФ и стероидов. Один из парных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, получили реципиенты, прооперированные в Городской больнице № 31, в дальнейшем включенные в **подгруппу сравнения № 3** ($n = 19$). Начальная дозировка Сандиммуна Неорала в подгруппе № 3 составила 7–8 мг/кг/сут, стероидов – 0,7 мг/кг/сут. Доза микофенолатов была стандартной. **Исследуемую подгруппу № 4** составили 22 реципиента, получивших другую почку от ДРК, прооперированных в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, с иммуносупрессивной терапией, включающей более низкие дозы Сандиммуна Неорала (5–6 мг/кг/сут), микофенолаты (Селлсепт/Майфортик) в стандартной дозировке (2000 мг/сут и 1440 мг/сут) и стероиды 0,4 мг/кг/сут. Начиная с 90-го дня после ТП, была проведена конверсия с микофенолатов на Эверолимус, с редукцией Сандиммуна Неорала в 2 раза. Целевые значения концентрации Сандиммуна Неорала в обеих подгруппах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика подгрупп реципиентов, получивших парный трансплантат от донора с расширенными критериями

Показатели	Подгруппа сравнения, $n = 19$	Исследуемая подгруппа, $n = 22$	p
Возраст (средний), лет	$44,73 \pm 6,35$	$56,45 \pm 7,91$	$<0,05$
Пол, м/ж	7/12 (37% / 63%)	10/12 (45%/55%)	$>0,05$
Хр. гломерулонефрит	16 (84%)	18 (81%)	$>0,05$
Поликистоз	3 (16%)	4 (19%)	$>0,05$
Гемодиализ	16 (84%)	18 (81%)	$>0,05$
Перитонеальный диализ	3 (16%)	4 (19%)	$>0,05$
Срок нахождения на диализной терапии, лет	$3,94 \pm 1,94$	$6,36 \pm 2,57$	$<0,05$
Начальная дозировка Сандиммуна Неорала, мг/кг/сут	7–8	5–6	
Начальная дозировка Метипреда, мг/кг/сут	0,7	0,4	
Целевые показатели концентрации Неорала (1-й месяц), нг/мл	200–230	180–160	
Целевые показатели концентр. Неорала (1 месяц п/о конверсии), нг/мл	200–150	50–60	
Целевые показатели концентрации Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	30–40	

Как видно из табл. 3, обе подгруппы были сопоставимы по полу, диагнозу, виду диализа. Реципиенты исследуемой подгруппы дольше получали заместительную почечную терапию гемодиализом, были старше и, следовательно, более чувствительны к побочным эффектам ИКН. Реципиентам исследуемой подгруппы изначально назначалась более низкая дозировка ИКН и стероидов по сравнению с реципиентами подгруппы сравнения. В дальнейшем, согласно разработанной схеме иммуносупрессивной терапии, в исследуемой подгруппе была назначена схема иммуносупрессии с ранней конверсией (через 3 месяца) на Эверолимус и снижением дозировки циклоспорина в 2 раза.

Биопсия трансплантатов

Для оптимального подбора реципиента и схемы иммуносупрессивной терапии в практику работы нами был внедрен обязательный протокол выполнения и экстренной оценки «нулевой» пункционной биопсии трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями (субоптимальных доноров). «Zero-biopsy», или «нулевая» биопсия, выполнена у всех доноров с расширенными критериями. Для гистологического исследования биоптаты фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, обезживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, по Шиффу, а также использовали трихроматическую окраску. Препараты изучали в световом микроскопе. В последующем биопсии выполнялись в соответствии со схемой исследования (на 7-е сутки, через 3 месяца, через 1 год и 2 года после ТП) у реципиентов 2-й группы, получивших трансплантат от ДРК. По показаниям биопсия выполнялась внепланово. Патоморфологические изменения в трансплантате оценивали в соответствии с критериями классификации Banff (2005 г.).

Послеоперационная иммуносупрессивная терапия и определение концентрации препаратов

Вне зависимости от группы, в которую включались пациенты, интраоперационно внутривенно вводилось 500 мг метилпреднизолона перед включением почечного трансплантата в системный кровоток. Лечение эпизодов отторжения во всех группах выполнялось стандартно, проведением «пульс-терапии» по 500 мг Солумедрола внутривенно, в течение трех дней. Основные отличия инициальной иммуносупрессивной терапии в 2 группах были представлены выше. Концентрацию ИКН в обеих группах определяли 2 раза в неделю в первый месяц после ТП. Далее определение уровня ИКН проводили 1 раз в неделю до 3-месячного срока после операции. Во втором триместре – 1 раз в месяц, во втором полугодии 1 раз в 1–2 месяца. Определение концентрации Эверолимуса и Сандиммуна Неорала в четвертой подгруппе проводилось по следующему алгоритму: в первый месяц – 2 раза в неделю, во 2-й месяц – 1 раз в 2 недели, далее – 1 раз в месяц.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования состояния пациента и функционального состояния ПТ в течение первых 3–6 недель после операции осуществлялись в условиях стационара, в последующем амбулаторно. Клинико-лабораторный мониторинг включал в себя динамическую оценку состояния пациента и функции трансплантата на основе клинических наблюдений, лабораторных данных, а также оценку адекватности иммуносупрессии. Выполнялись ультразвуковые исследования почечных трансплантатов на первые, третьи, седьмые, четырнадцатые и двадцать первые сутки, через один, три, шесть, двенадцать месяцев и далее, не реже 1 раза в полгода. Исследования выполнялись на аппаратах Logic 400, General Electric (USA), Siemens Sonoline G 60S (Germany).

Статистическая обработка данных

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel и пакета прикладных программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Отдаленные результаты трансплантации оценивали путем анализа кривых выживаемости трансплантатов, построенных по методике Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительная характеристика показателей послеоперационного периода у реципиентов 1-й группы

Согласно цели исследования, одной из задач являлось изучение показателей раннего и позднего послеоперационного периодов у реципиентов в зависимости от дозировок иммуносупрессивной терапии.

В результате применения различных схем дозирования ИКН наблюдалось различие в показателях концентрации Сандиммуна Неорала (T_0) в течение всего периода наблюдения в контрольной и исследуемой подгруппах реципиентов 1-й группы ($n = 127$). Динамика показателей концентрации Неорала за 24 месяца наблюдения представлена на рис. 3.

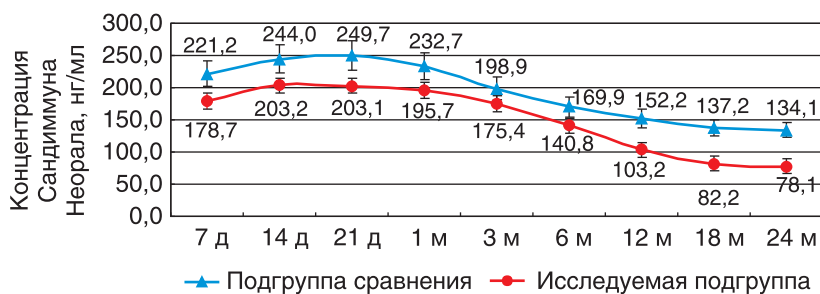


Рис. 3. Динамика показателей концентрации Неорала (T_0) у реципиентов 1-й группы в зависимости от срока послеоперационного периода

Существенным результатом редукции стартовых доз ИКН в исследуемой подгруппе стало достоверное снижение показателей креатинина в сыворотке крови пациентов по сравнению с контрольной подгруппой, начиная с 14-х суток после трансплантации почки и до 24 месяцев наблюдения (рис. 4).

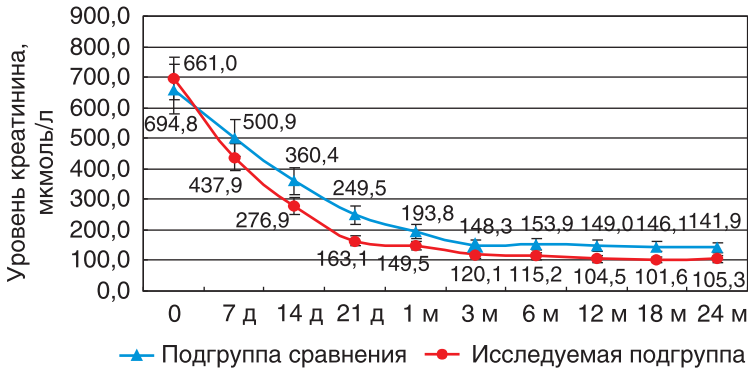


Рис. 4. Сравнительная характеристика показателей креатинина в сыворотке крови реципиентов 1-й группы

Другим, не менее значимым параметром функции трансплантата стал показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанный по MDRD-формуле, который значимо отличался с первого месяца после трансплантации. Различия в показателях скорости клубочковой фильтрации представлены на рис. 5.

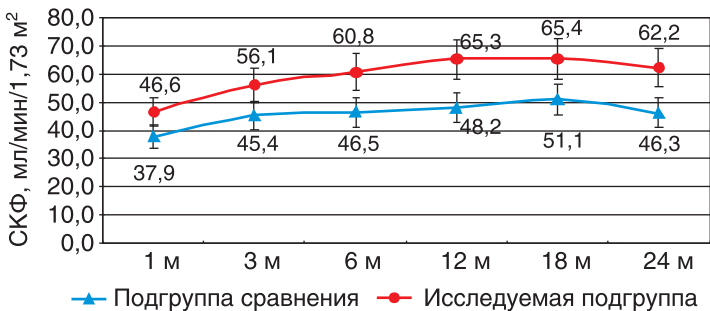


Рис. 5. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD-формула) у реципиентов 1-й группы (p < 0,05)

В ходе исследования выяснилось, что раннее снижение стандартных дозировок Сандиммуна Неорала не приводило к статистически значимым результатам в частоте возникновения кризов отторжения трансплантатов в сравниваемых подгруппах. Так, в течение всего периода наблюдения (24 месяца) в подгруппе сравнения частота кризов

отторжения составила 16 и 15% в исследуемой подгруппе; $p > 0,05$. Обе подгруппы были сопоставимы по количеству хирургических осложнений, которые наблюдались у 9 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе № 2 и у 10 (18%) реципиентов в подгруппе сравнения № 1. В послеоперационном периоде немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 34 (62%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 43 (60%) реципиентов в исследуемой подгруппе. Отсроченная функция наблюдалась у 21 (38%) и 29 (40%) реципиентов соответственно (табл. 4).

Таблица 4

**Характеристика результатов исследования
в 1-й группе реципиентов, получивших трансплантат
от стандартного донора**

Характеристики	Подгруппа сравнения, n = 55	Исследуемая подгруппа, n = 72	p
Послеоперационное количество диализов	3,4 ± 4,08	2,7 ± 3,03	>0,05
Кол-во кризов отторжения	9 (16%)	11 (15%)	>0,05
Кол-во хирург. осложнений	10 (18%)	9 (13%)	>0,05
Функция трансплантата:			
Немедленная	34 (62%)	43 (60%)	>0,05
Отсроченная	21 (38%)	29 (40%)	>0,05
Креатинин (1 мес.), мкмоль/л	193,8 ± 99,9	149,5 ± 46,3	<0,05
Креатинин (3 мес.), мкмоль/л	148,3 ± 44,2	120,1 ± 25,7	<0,05
Креатинин (24 мес.), мкмоль/л	141,9 ± 53,4	103,3 ± 18,2	<0,05
СКФ (1 мес.), мл/мин	37,9 ± 15,7	46,6 ± 15,4	<0,05
СКФ (3 мес.), мл/мин	45,4 ± 14,8	56,1 ± 14,5	<0,05
СКФ (24 мес.), мл/мин	46,3 ± 15,9	62,2 ± 11,7	<0,05

Выживаемость реципиентов и трансплантатов в группе реципиентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, рассчитывалась по формуле Каплана–Мейера. Результаты выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов представлены на рис. 6, 7.

Таким образом, проанализировав основные показатели, характеризующие функцию трансплантатов, у реципиентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, было установлено, что минимизация ИКН в исследуемой подгруппе № 2 не привела к увеличению частоты развития кризов отторжения – 15%, а в контрольной – 16%, но и способствовала улучшению результатов раннего послеоперационного периода, а также отдаленных результатов трансплантации почки.

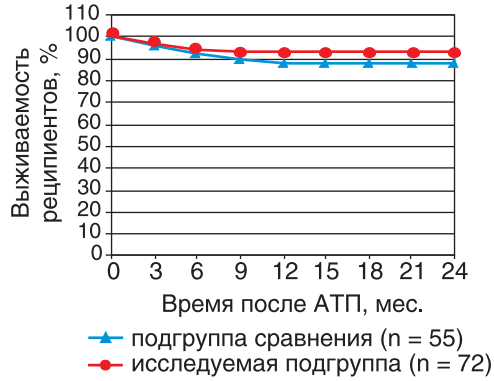


Рис. 6. Выживаемость реципиентов (по Каплану–Мейеру)

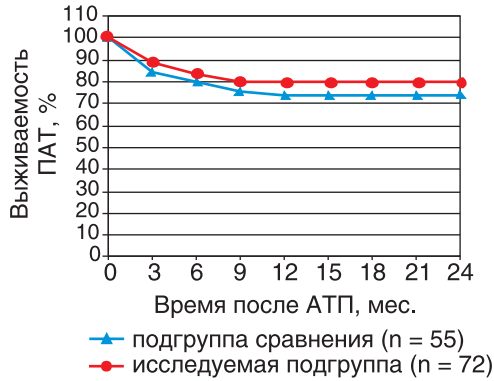


Рис. 7. Выживаемость трансплантатов (по Каплану–Мейеру)

Разработка показаний к раннему назначению Эверолимуса при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями

Следующей задачей исследования была разработка показаний к раннему назначению Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. Эта задача выполнима только с учетом клинических характеристик донора и данных морфологии трансплантата. Предпосылками к раннему назначению Эверолимуса могли служить:

- 1) получение почечного трансплантата от донора с расширенными критериями;
- 2) наличие специального листа ожидания реципиентов почек, полученных от доноров с расширенными критериями;
- 3) морфологическая оценка почечного трансплантата, свидетельствующая о его пригодности к трансплантации.

Как уже отмечалось, реципиентами почек от доноров с расширенными критериями могут быть пациенты, включенные в специальный лист

ожидания НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. Показаниями для включения в такой лист ожидания служат: возраст реципиента старше 55 лет; пациенты с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа; наличие неотложных показаний к трансплантации.

Начиная с 2007 года, в практику работы нефролога отделения трансплантации введен алгоритм морфологической оценки качества трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями до выполнения пересадки. Все исследования «нулевых» биопсий выполнены в экстренном порядке патоморфологом Центра органного донорства, а их оценка – трансплантационным нефрологом, с учетом клинических данных о доноре и реципиенте. Базируясь на данных литературы и собственном опыте, нами была разработана балльная система оценки дегенеративных изменений в почках для алгоритма принятия решений при выборе реципиента или отказе от выполнения трансплантации. Схема оценки морфологических изменений в донорском трансплантате представлена в табл. 5.

Таблица 5

Полуколичественный метод оценки нулевой биопсии

Выраженность (баллы)	Общий гломерулосклероз	Атрофия канальцев	Интерстициальный фиброз	Сужение просвета артерий и артериол
0	Отсутствие склерозированных клубочков в трех биопсиях	Отсутствует	Нет участков почечной ткани, замещенной фиброзом	Просвет сосудов без изменений
1	<20% склерозированных клубочков	<20% пораженных канальцев	<20% почечной ткани замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет <30%
2	От 20 до 50% склерозированных клубочков	От 20 до 50% пораженных канальцев	От 20 до 50% почечной ткани замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на 30–50%
3	>50% склерозированных клубочков	>50% пораженных канальцев	>50% почечной ткани замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на $\geq 50\%$

Оценка результатов производилась следующим образом:

0–4 балла – почка пригодна для трансплантации;

5–8 баллов – почка сомнительно пригодна для трансплантации;

≥ 8 баллов – почка не пригодна для трансплантации.

В результате морфологической оценки почки, полученные от 22 из 24 посмертных доноров с расширенными критериями, имели характеристики, позволяющие использовать их для выполнения трансплантации. Результаты биопсии почек, полученных от двух посмертных доноров, имели значительные патоморфологические изменения (8 и более баллов), а их использование для трансплантации являлось сомнительным.

Оценка патоморфологических изменений в «нулевой» биопсии доноров служила поводом выбора реципиентов из специального листа ожидания для оптимального подбора реципиентов и трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Принятая тактика позволяла осуществлять:

- выбор оптимального реципиента почки;
- снижение начальных доз ИКН;
- подбор эффективной схемы иммуносупрессии на основе раннего назначения Эверолимуса при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Схема иммуносупрессивной терапии при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями

В соответствии с целью исследования для лечения реципиентов исследуемой подгруппы № 4 была предложена следующая схема иммуносупрессивной терапии:

- начиная с 90-го дня после ТП проводилась конверсия от ММФ на Эверолимус;
- изначально назначаемая дозировка Эверолимуса составляла 1,5 мг/сут, целевая концентрация находилась в пределах 3–8 нг/мл;
- одновременно с назначением Эверолимуса происходило снижение дозировки Сандиммуна Неорала сразу на 50%, затем в соответствии с целевой концентрацией; целевая концентрация циклоспорина (T_0) составляла 50 нг/мл, через год – 30 нг/мл;
- проводилась программа постепенной минимизация дозы стероидов у пациентов исследуемой подгруппы;
- определение концентрации Сандиммуна Неорала и Эверолимуса проводилось по следующему алгоритму: в 1-й месяц – 2 раза в неделю, во 2-й месяц – 1 раз в 2 недели, далее – 1 раз в месяц.

Данный протокол лег в основу исследования влияния раннего назначения Эверолимуса с редукцией традиционных доз Сандиммуна Неорала.

Общая схема дизайна исследования и первичных результатов представлена на рис. 8.

Донор с расширенными критериями, n = 22 «Нулевая» биопсия донорских почек, n = 44 3 почки не пересажены	
<i>de novo</i> реципиенты стандартная иммуносупрессия: ИКН + ММФ + стероиды (с 0-го до 90-го дня после ТП)	
90-й день после ТП, биопсия трансплантата	
Реципиенты группы сравнения n = 19 (на 90-й день после ТП)	Реципиенты исследуемой группы n = 22 (на 90-й день после ТП)
<ul style="list-style-type: none"> • Продолжена стандартная иммуносупрессия (ИКН + ММФ + стероиды) 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение ИКН сразу на 50%, далее в соответствии с концентрацией (Т0 – 30–50 нг/мл) • Конверсия с ММФ на Эверолимус в дозе 0,75 мг × 2 раза в день • Целевая концентрация 3–8 нг/мл • Минимизация дозы стероидов
12 месяцев после ТП, биопсия трансплантата	
<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичность ИКН • Развитие и прогрессирование ХТН • Возврат 4 пациентов на диализ в течение года 	<ul style="list-style-type: none"> • Минимальное проявление НТ ИКН • Минимальные гистологические признаки проявления ХТН • Все пациенты с удовлетворительной функцией трансплантата
Итог (24 месяца)	
<ul style="list-style-type: none"> • Возврат 4 пациентов на диализ в течение года (трансплантатэктомия) • 14 пациентов с различной степенью выраженности ХТН • 1 летальный исход 	<ul style="list-style-type: none"> • 22 пациента с функционирующим трансплантатом, 21 пациент с удовлетворительной функцией трансплантата (у 4 пациентов ХТН 1-й ст. без признаков прогрессирования, у 1 пациента ХТН 2-й ст. без признаков прогрессирования) • у 1 пациента ХТН 3-й ст. без признаков прогрессирования

Рис. 8. Общая схема исследования и первичных результатов

Сравнительная характеристика показателей послеоперационного периода у реципиентов 2-й группы

Рассмотрим основные характеристики показателей послеоперационного периода у реципиентов 2-й группы, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями. Все пациенты 2-й группы изначально получали следующую иммуносупрессивную терапию: Сандимун Неорал, микофенолаты, стероиды. Концентрация ИКН в подгруппе сравнения через месяц после трансплантации составила $215,25 \pm 23,93$ нг/мл, в исследуемой подгруппе $-181,10 \pm 18,63$, $p < 0,05$. В подгруппе срав-

нения № 3 стартовая дозировка Сандиммуна Неорала составила 529 ± 135 мг/сут, а в исследуемой подгруппе равнялась 410 ± 51 мг/сут, $p < 0,05$. Начиная с 90-х суток, в исследуемой подгруппе № 4 дозировка Сандиммуна Неорала была снижена в 2 раза и составила 120 ± 20 мг/сут. Через месяц после снижения дозировки ИКН и конверсии на Эверолимус, концентрация Сандиммуна Неорала в контрольной подгруппе была значительно больше ($162,12 \pm 18,36$ нг/мл), чем в исследуемой подгруппе ($48,12 \pm 12,34$ нг/мл), $p < 0,05$. Через 12 месяцев после ТП, концентрация Неорала в подгруппе сравнения в среднем составила – $138,52 \pm 12,09$ нг/мл, в исследуемой подгруппе – $34,38 \pm 4,42$ нг/мл, $p = 0,0001$. Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала представлена на рис. 9.

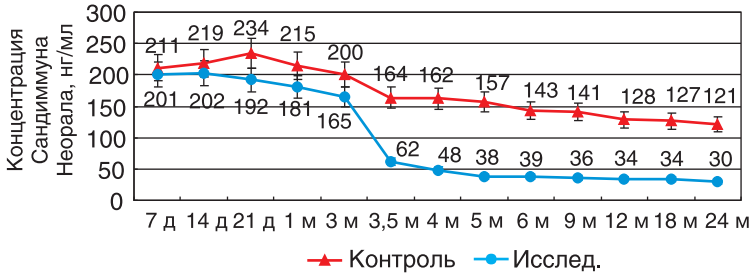


Рис. 9. Динамика концентрации Сандиммуна Неорала во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

Рассмотрим влияние различных схем иммуносупрессивной терапии на основные показатели, характеризующие функцию трансплантата. Динамика показателей креатинина представлена на рис. 10. Обе подгруппы были сопоставимы по уровню креатинина до 3 месяцев после ТП. В результате введения новой схемы иммуносупрессивной терапии в исследуемой подгруппе к 4-му месяцу посттрансплантационного периода наблюдается достоверное различие ($p < 0,05$) в показателе креатинина. Так, в подгруппе сравнения уровень креатинина был выше и составлял $179,41 \pm 42,31$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе – $143,22 \pm 42,97$ мкмоль/л.

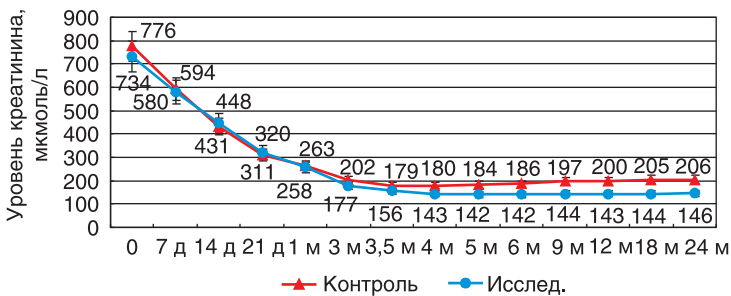


Рис. 10. Динамика показателей креатинина во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

Через 12 месяцев после ТП показатель креатинина в подгруппе сравнения составил $199,75 \pm 46,43$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе был значительно ниже – $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л, ($p = 0,015$). К 24-му месяцу наблюдения показатель креатинина в подгруппе сравнения составил $205,23 \pm 58,69$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе оставался значимо ниже – $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л ($p = 0,02$).

Рассмотрим динамику показателей скорости клубочковой фильтрации в исследуемых подгруппах. В течение первых 3 месяцев после ТП обе подгруппы были сопоставимы по показателю СКФ ($34,36 \pm 7,97$ мл/мин в контрольной подгруппе и $37,73 \pm 13,23$ мл/мин в исследуемой, $p > 0,05$) (рис. 11).

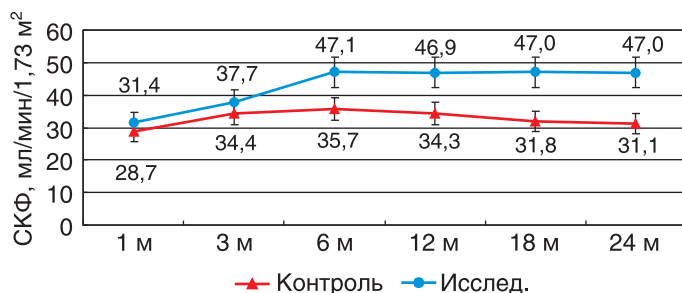


Рис. 11. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD) во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 6 месяцев после ТП ($34,25 \pm 10,68$ мл/мин в контрольной подгруппе и $47,09 \pm 13,92$ мл/мин в исследуемой, $p = 0,04$). К 24 месяцам наблюдения в контрольной подгруппе отмечалось снижение СКФ до $31,14 \pm 11,04$ мл/мин/1,73 м², в исследуемой подгруппе показатель оставался на том же уровне и составлял $46,95 \pm 13,9$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$.

Обе подгруппы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперационном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у 4 (21%) реципиентов в подгруппе сравнения № 3 и у 3 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе № 4; $p > 0,05$. В послеоперационном периоде немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 5 (23%) реципиентов в исследуемой подгруппе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно (табл. 7). Количество случаев кризов отторжения за 24 месяца исследования в подгруппе сравнения составило 5 (26%), в исследуемой подгруппе – 3 (14%), $p > 0,05$.

Таблица 7

**Характеристика результатов, полученных в ходе исследования
во 2-й группе реципиентов, получивших трансплантат от ДРК,
при назначении разных схем иммуносупрессивной терапии**

Характеристики	Подгруппа сравнения, n = 19	Исследуемая подгруппа, n = 22	p
П/операционное кол-во диализов	5,78 ± 5,10	5,63 ± 3,93	>0,05
Кол-во кризов отторжения	5 (26%)	3 (14%)	>0,05
Кол-во хирургических осложнений	4 (21%)	3 (13%)	>0,05
Функция:			
Немедленная	6 (32%)	5 (23%)	>0,05
Отсроченная	13 (68%)	17 (77%)	>0,05
Креатинин (1 мес), мкмоль/л	263,01 ± 48,52	258,04 ± 20,61	>0,05
Креатинин (3 мес.), мкмоль/л	202,47 ± 86,64	176,90 ± 37,27	>0,05
Креатинин (4 мес.), мкмоль/л	179,41 ± 42,31	143,22 ± 42,97	<0,05
Креатинин (6 мес.), мкмоль/л	185,70 ± 45,80	141,81 ± 43,80	<0,05
Креатинин (24 мес.), мкмоль/л	205,23 ± 58,69	146,45 ± 49,27	<0,05
СКФ (1 мес.), мл/мин	28,72 ± 10,20	31,42 ± 12,50	>0,05
СКФ (3 мес.), мл/мин	34,36 ± 7,97	37,73 ± 13,23	>0,05
СКФ (6 мес.), мл/мин	35,68 ± 11,89	47,09 ± 13,92	<0,05
СКФ (24 мес.), мл/мин	31,14 ± 11,04	46,95 ± 13,95	<0,05

Обобщая данные, полученные в ходе сравнения двух различных схем иммуносупрессивной терапии, мы выяснили, что в исследуемой подгруппе № 4 с более низкими дозировками и концентрациями Сандиммуна Неорала были отмечены лучшие показатели функции трансплантатов. На момент конверсии на Эверолимус в исследуемой подгруппе № 4 дозировка Сандиммуна Неорала снижалась в 2 раза – с 242 ± 28 мг/сут до 120 ± 20 мг/сут. Через 24 месяца после трансплантации почки дозировка (64 ± 15 мг/сут) и концентрация ($30,45 \pm 4,33$ нг/мл) Сандиммуна Неорала в исследуемой подгруппе № 4 были в 4 раза ниже, чем в подгруппе сравнения (283 ± 69 мг/сут и $121,35 \pm 8,87$ нг/мл, соответственно); $p < 0,05$. Такое значимое снижение дозировки и концентрации Сандиммуна Неорала было достигнуто благодаря включению Эверолимуса в схему иммуносупрессивной терапии исследуемой подгруппы. Несмотря на то что использование разработанной схемы иммуносупрессии привело к значимым снижениям дозировок и концентраций ИКН в исследуемой подгруппе № 4, количество кризов отторжения составило 14% против 26% в подгруппе сравнения № 3 ($p > 0,05$).

Следует особо отметить, что в подгруппе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии произошла стойкая утрата функции 4 трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными кон-

трольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован 1 летальный исход. В то же время у реципиентов из исследуемой подгруппы функция контралатеральных трансплантатов от тех же самых доноров была сохранена. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, рассчитанная по формуле Каплана–Мейера, представлена на рис. 12, 13.

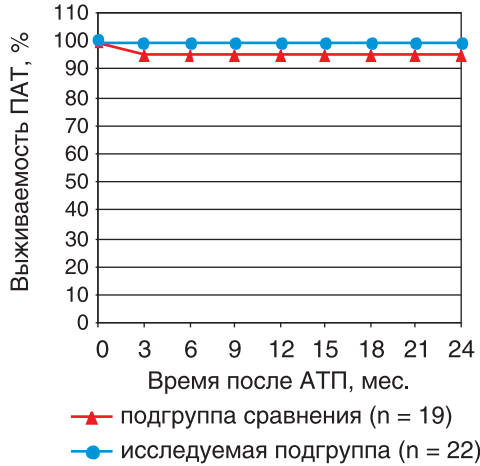


Рис. 12. Выживаемость реципиентов, получивших трансплантат от ДРК (по Каплану–Мейеру)

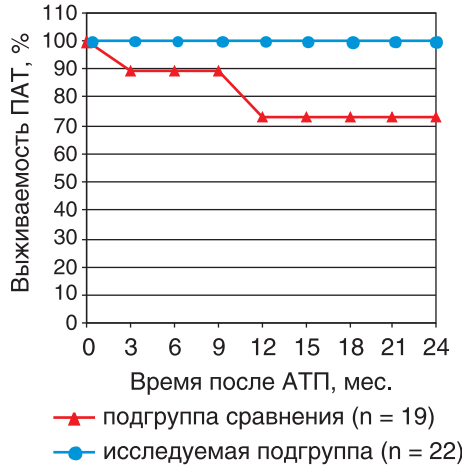


Рис. 13. Выживаемость трансплантатов от ДРК

При изучении результатов пункционных биопсий, выполненных в сравниваемых подгруппах через год после трансплантации почки, было выявлено, что в подгруппе сравнения в 2,5 раза чаще выявлялись морфологические признаки прогрессирования ХТН, такие как интерстициальный фиброз, тубулярная атрофия и гломерулосклероз. Частой находкой в

биоптатах почек реципиентов из группы сравнения были морфологические признаки нефротоксичности. При сравнении результатов биопсий, выполненных через 2 года после ТП, было выявлено, что у 74% реципиентов подгруппы сравнения наблюдалась различная степень проявления ХТН, в то время как в исследуемой подгруппе процент ХТН составил 27%. Эти данные соответствовали различиям в показателях креатинина и годовой выживаемости трансплантатов в сравниваемых подгруппах.

Применение протокола с использованием Эверолимуса привело к существенному улучшению как выживаемости реципиентов, так и выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Таким образом, при сравнении основных показателей, характеризующих функцию трансплантатов, было выявлено значительное преимущество назначения разработанной схемы иммуносупрессии с включением Эверолимуса при трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

ВЫВОДЫ

1. При пересадке почек от стандартных доноров снижение (на 14% в соответствии с целевыми значениями концентрации) в раннем послеоперационном периоде дозирования ИКН (Сандиммуна Неорала) не приводит к увеличению частоты развития кризов отторжения. Так, в исследуемой подгруппе эта величина составила 15%, а в контрольной – 16%. Кроме того, в исследуемой подгруппе уровень креатинина через 3 месяца после пересадки был на 23% ниже, чем в контрольной ($120,1 \pm 25,7$ мкмоль/л и $148,3 \pm 44,1$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). Отмечалось значимое различие и в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 24% ($56,1 \pm 14,5$ мл/мин/ $1,73$ м² против $45,4 \pm 14,8$ мл/мин/ $1,73$ м²; $p < 0,05$).

2. Минимизация ИКН в группе реципиентов, получивших почку от стандартных доноров, приводит к улучшению отдаленных результатов. В позднем послеоперационном периоде в подгруппе со снижением доз и целевых значений концентраций Сандиммуна Неорала ($78,1 \pm 23,9$ нг/мл в исследуемой подгруппе и $134,1 \pm 43,1$ в подгруппе сравнения; $p < 0,05$), показатель уровня креатинина оставался ниже на 35%, чем в контрольной подгруппе ($105,3 \pm 18,3$ мкмоль/л и $141,9 \pm 53,4$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Через 2 года после пересадки отмечалось значимое различие в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 34% ($62,2 \pm 11,7$ мл/мин/ $1,73$ м² и $46,3 \pm 15,9$ мл/мин/ $1,73$ м² соответственно; $p < 0,05$).

3. Раннее назначение Эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Обязательным условием пересадки таких транс-

плантатов является экстренная дооперационная морфологическая оценка биоптатов. Оптимальным протоколом иммуносупрессии при пересадке почек от доноров с расширенными критериями является: одновременное снижение дозировки Неорала в 2 раза, отмена микофенолатов и назначение Эверолимуса в дозе 1,5 г в сутки на 90-е сутки после трансплантации.

4. Раннее снижение Сандиммуна Неорала и назначение Эверолимуса на 90-е сутки после ТП приводит к улучшению отдаленных результатов функции трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Так, через 2 года после ТП показатели креатинина в исследуемой подгруппе составили $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л, а в подгруппе сравнения они были выше на 29%, что составило $205,23 \pm 58,69$ мкмоль/л; $p < 0,05$. В исследуемой подгруппе на этих же сроках после пересадки также была выше скорость клубочковой фильтрации – она составила $46,95 \pm 13,95$ мл/мин/1,73 м², что на 34% выше, чем в подгруппе сравнения, – $31,14 \pm 11,04$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$.

5. Применение протокола с использованием Эверолимуса приводит к существенному улучшению как выживаемости реципиентов, так и выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. В подгруппе сравнения был зафиксирован 1 летальный исход (2%), произошла стойкая утрата функций 4 трансплантатов (23%). В исследуемой подгруппе летальных исходов не было, функция контралатеральных трансплантатов была сохранена. При изучении и сравнении результатов пункционных биопсий, выполненных через 2 года после ТП, было выявлено, что у 74% реципиентов подгруппы сравнения наблюдалась различная степень проявления ХТН, в то время как в исследуемой подгруппе процент ХТН составил 27%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Снижение целевой концентрации ИКН (Сандиммун Неорал) в раннем послеоперационном периоде на 10–15% приводит к улучшению функции трансплантатов, без повышения риска развития кризов отторжения. Минимизация ИКН в группе реципиентов, получивших почку от стандартных доноров, приводит к улучшению отдаленных результатов.

2. Учитывая увеличение частоты использования для пересадки почек, полученных от ДРК, необходимо формирование особого листа ожидания из потенциальных реципиентов в возрасте 55 лет и старше и пациентов с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа для оптимального подбора реципиентам трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

3. Экстренная дооперационная морфологическая оценка биоптатов обязательна при использовании почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

4. Введение в практику работы трансплантационного нефролога алгоритма морфологической оценки качества трансплантата до выполнения пересадки позволяет осуществить:

- а) выбор оптимального реципиента почки;
- б) снижение начальных доз ингибиторов кальциневрина;
- в) подбор индивидуальной эффективной схемы иммуносупрессии при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

5. Раннее назначение Эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

6. Оптимальным протоколом иммуносупрессии при пересадке почек от доноров с расширенными критериями является: одновременное снижение дозировки Неорала в 2 раза, отмена микофенолатов и назначение Эверолимуса в дозе 1,5 г в сутки на 90-е сутки после трансплантации.

Список работ по теме диссертации

1. **Ульянкина И.В., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г.** Применение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11. – № 4. – С. 103–109.
2. **Резник О.Н., Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Логинов И.В., Скворцов А.Е., Ульянкина И.В., Ильина В.А., Бурлаченко Е.П., Михеев А.Е., Еремич С.В., Ананьев А.Н.** Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 11–21.
3. **Резник О.Н., Багненко С.Ф., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е., Логинов И.В., Ульянкина И.В.** Первый опыт выполнения двойной трансплантации почек в Российской Федерации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168. – № 6. – С. 82–85.
4. **Резник О.Н., Ульянкина И.В., Мойсюк Я.Г.** Опыт раннего назначения эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями. – 2010. – Т. 12. – № 3. – Материалы 5-го Всероссийского съезда трансплантологов. – С. 91–92.
5. **Резник О.Н., Ананьев А.Н., Ульянкина И.В.** Раннее назначение эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 19–26.
6. **Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Логинов И.В., Ульянкина И.В., Скворцов А.Е., Еремич С.В., Ильина В.А., Резник А.О.** Оптимизация хирургической тактики при селекции и использовании почек от доноров пожилого возраста // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 27–35.

7. *Reznik O.N., Bagnenko S.F., Loginov I.V., Ananyev A.N., Skvortsov A. E., Ulyankina I. V., Moysyuk Y.G.* Kidney transplantation from uncontrolled cardiac death and brain-death donors. Comparison of early results // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 86 (Suppl. 2S). – Abstracts of the XXII international congress Transplantation Society 2008. – P. 55.

**VI. УКАЗАТЕЛЬ РАБОТ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ
В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ
В 2011 г.**

1. **Abramov Vladimir, Moisiuk Jan.** Immunogenetics to individualize induction immunosuppression. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09-06.09 2011., RO-355) – *Transplant. International.* – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2) – P. 228.
2. **Abramov Vladimir, Morozova Vera, Moisiuk Jan.** High incidence of delayed renal graft function after prolonged cold ischemia associates with 4G/4G plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene polymorphism. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09-06.09 2011., LB-P-121) – *Transplant. International.* – 2011 – Vol. 24 (suppl. 2). – P. 351.
3. **Adaskin A.V., Dozorov K.N., Stitsenko A.N., Filatov I.A., Konysheva E.G., Gusev A.N.** Development of Control Unit and Power Source for an Implantable Assisted Circulation Pump. // *Biomedical Engineering.* – Vol. 44. – № 6. – 2011. – P. 206–215.
4. **Bryukhovskiy I.S., Bryukhovskiy A.S. Sevastyanov V.I., Zhukova M.V.** Human Precursor Cells of Hematopoiesis with Induced Apoptosis are Able to Kill 50% of Rat C6 Glioma Cells. // *Tissue Engineering International and Regenerative Medicine Society.* 6–8 December, 2010, Orlando, USA (on-line).
5. **Dolgikh M.S., Livak D.N., Krashennnikov M.E., Onishchenko N.A.** The cultivation of bone marrow cells and various cell lines on polymer films. *Biochemistry (Moscow) supplement series B: Biomedical chemistry.* – 2011. – Vol. 5 (1). – P. 65–71.
6. **Domingues-Gil B., Delmonico F.L., Shaheen F.A.M., Matesanz R., O'Connor K., Minina M., Muller E., Young K., Manyalich M., Chapman J., Kirste G., Al-Mousawi M., Coene L., Garcia V.D., Gautier S. et al.** The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation // *Transplant. Int.* – 2011. – Vol. 24 (4). – P. 373–378.
7. **Dozorov K.N., Itkin G.P., Adaskin A.V.** An Indirect Monitoring System for Controlling Rotor Blood Pumps. // *Biomedical Engineering.* – March, 2011. – Vol. 44. – № 6. – P. 216–218.
8. **Gautier Sergey V., Tsurulnikova Olga M., Gichkun Olga E., Ammosov Alexander A., Shevchenko Olga P.** The association between pretransplant soluble CD40 ligand plasma levels, the presence of anti-HLA antibodies and graft dysfunction in pediatric living donor liver transplant recipients. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09 06.09 2011, O-319A). – *Transplant International.* – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2) – P. 91.
9. **Gautier S., Tsurulnikova O., Gichkun O., Kurabekova R., Ammosov A., Shevchenko O.** Elevated plasma levels of soluble CD30 and CD40L are associated with graft dysfunction in pediatric liver recipients. 6th Congress of the International pediatric transplant associated. Abstract № 650145.
10. **Itkin G.P., Selishchev S.V.** Rotor Pumps for Artificial and Assisted Circulation // *Biomedical Engineering.* – 2011. – Vol. 44. – № 6. – P. 237–241.
11. **Konysheva E.G., Kudinov V.L., Dozorov K.N., Kalyanin S.A., Kuz'min G.S.** Bench Tests of an Implantable Axial Blood Pump. // *Biomedical Engineering.* – 2011. – Vol. 44. – № 6. – P. 222–227.
12. **Lyundup A., Onishchenko N., Shagidulin M., Krashennnikov M., Trubitsyna I.** Therapeutic effect of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell

- transplantation on liver chronic damage in rats. // 25th Annual Meeting of the Austrian Society of Transplantation, Transfusion and Genetics, Graz, October 19–22, 2011. – Suppl. 242/11, abstract 078.
13. **Mal'gichev V.A., Nevzorov A.M., Selishchev S.V., Itkin G.P.** Bearing Units of an Axial Blood Pump: Design and Triboengineering Features. // *Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 44. – № 6. – P. 219–221.
 14. **Matsko N.B., Wagner J., Efimov A. et al.** Self-Sensing and Actuating Probes for Taping Mode AFM Measurements of Soft Polymers at a Wide Range of Temperatures. // *J. Mod. Phys.* – 2011. – № 2. – P. 72–78.
 15. **Moisenovich M.M., Pustovalova O.L., Arhipova A.Yu., Vasiljeva T.V., Socolova O.S., Bogush V.G., Debabov V.G., Sevastianov V.I., Kirpichnicov M.P., Agapov I.I.** In vitro and in vivo biocompatibility of a recombinant analogue of spidroin 1 scaffolds. // *J. Biomedical Materials Research*. – 2011. 96A (1). P. 125–131.
 16. **Orlova O.V., Bugrov A.V., Shevchenko A.O., Kazakov E.N., Kormer A.J., Iljinsky I.M., Shevchenko O.P.** Pretransplant soluble CD30 (sCD30) for the prediction of acute cellular rejection in heart transplant recipients. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09–06.09 2011, RO-158). – *Transplant International*. – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2). – P. 173.
 17. **Orlova O.V., Shevchenko A.O., Kazakov E.N., Kormer A.J., Mironkov B.L., Shevchenko O.P.** Placenta growth factor as a predictor of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 15–19 May, 2011, Berlin, Germany, Book of abstracts. – P. 324.
 18. **Orlova O.V., Shevchenko A.O., Mironkov B.L., Kazakov E.N., Kormer A.J., Shevchenko O.P.** Elevated pretransplant serum levels of soluble CD40 ligand (sCD40L) are associated with the risk of cardiac allograft vasculopathy in heart recipients. Exhibit at the Thirty-First Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) on April 13–16, 2011 in San Diego, CA. Abstract № 282.
 19. **Poptsov V.N., Sofronov J.K., Uchrenkov S.G., Magilevetch A.I.** Intensive preoperative treatment of patients with severe aortal stenosis and decreased left ventricular systolic function. // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*, 60th ESCVS International Congress, May 20–22, 2011, Moscow, Russia, CP–194, S128.
 20. **Reznik Oleg, Scvortcov Andrey, Senchik Konstantin, Lopota Alexander, Reznik Alexander, Moysyuk Yan, Bagnenko Sergey, Gautier Sergey.** Extracorporeal normothermic abdominal perfusion «in situ» for resuscitation kidney in uncontrolled donors witw one hour warm ischemic time. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09–06.09 2011, O-164). – *Transplant International*. – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2). – P. 46.
 21. **Said T.F., Semenovskiy M.L., Vavilov P.A., Akopov G.A., Mekhtiev E.K.** Short-term results of surgical treatment for infective endocarditis of intravenous drug abuse (IVDA) patients. // *Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery*, 60th ESCVS International Congress, May 20–22, 2011, Moscow, Russia, CP-220, S135.

22. **Shagidulin M., Lyundup A., Trubitsyna I., Deev R., Onishchenko N.A. Krasheninnikov M.E.** Using bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of toxic damaged liver in rats. 3rd MISOT Meeting, 17–18 April 2011, Leuven, Belgium. Abstract № 28.
23. **Shagidulin M., Onishchenko N., Krasheninnikov M., Iljinsky I., Mogeiko N., Lyundup A., Avramov P., Petrova N., Sevastyanov V., Gautier S.** Organotypic remodeling of biounits containing liver cells and bone marrow stem cells in 1 year after transplantation into rats with toxic damaged liver. // 25th Annual Meeting of the Austrian Society of Transplantation, Transfusion and Genetics, Graz, October 19–22, 2011, Suppl. 242/11, abstract 079.
24. **Shagidulin M., Onishchenko N., Krasheninnikov M., Iljinsky I., Mogeiko N., Lyundup A., Burluckiy Y., Petrova N., Sevastyanov V., Gautier S.** Chronic liver damage correction by means of intracorporeal bioartificial liver unit (blu), containing long-term surviving donor cells. // The international Journal of artificial organs, abstracts from the 4th Joint ESAO-IFAO Congress 2011 XXXVIII Congress of the International Federation for Artificial Organs Porto, Portugal, 9–12 October, 2011. – P. 13.
25. **Shagidulin M., Onishchenko N., Krasheninnikov M., Iljinsky I., Mogeiko N., Lyundup A., Nemets E., Sevastjanov V., Gautier S.** Long-term surviving mesenchymal bone marrow stem cells as an active part of intracorporeal support units // Tissue Engineering: Part A. – 2011. – 17 (3–4). – P. 544–545.
26. **Shevchenko O.P., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Mironkov B.L., Shevchenko A.O.** Relationship between Pregnancy-Associated plasma protein A (PAPP-A) levels and cardiac allograft vasculopathy severity in heart transplant recipients. Exhibit at the Thirty-First Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) on April 13–16, 2011 in San Diego, CA. Abstract № 513.
27. **Shevchenko O.P., Orlova O.V., Mironkov B.L., Kazakov E.N., Kormer A.J., Shevchenko A.O.** Placenta growth factor as a marker of cardiac allograft vasculopathy severity in heart transplant recipients. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09-06.09 2011., P-149) – Transplant International. – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2). – P. 266.
28. **Shevchenko O.P., Orlova O.V., Shevchenko A.O., Kazakov E.N., Kormer A.J.** Biomarkers of thrombosis in heart transplant recipients. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 15–19 May, 2011, Berlin, Germany, Book of abstracts, P. 325.
29. **Shevchenko O., Tsurulnikova O., Gichkun O., Kurabekova R., Ammosov A., Gautier S.** Plasma levels of soluble CD30 and CD40L in pediatric patients after liver transplantation. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 15–19 May, 2011, Berlin, Germany, Book of abstracts, P. 593.
30. **Vavilov P.A., Semenovskiy M.L., Poptsov V.N., Mekhtiev E.K., Said T.F.** Sophisticated approach to surgical treatment of patients with aortic valve diseases and pronounced left ventricular systolic dysfunction. // Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, 60th ESCVS International Congress, May 20–22, 2011, Moscow, Russia, CP-191, S127.

- 31. Vostrikov V.A., Gorbunov B.B., Gusev A.N., Itkin G.P., Konysheva E.G.** Comparative Study of Efficiency of Trapeziform, Rectilinear and Quasi-Sinusoidal Gurchich-Venin Bipolar Defibrillation Pulses Based on High-Resistance Experimental Animal Simulation. // Biomedical Engineering. – 2011. – Vol. 44 (6). – P. 201–205.
- 32. Yaroshenko Ekaterina B., Kornilov Maxim N., Miloserdov Igor A., Moysyuk Yan G.** Immunosuppression in HCV-RNA positive liver transplant recipients. (15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Glasgow, UK, 04.09-06.09 2011., P-108) – Transplant International. – 2011. – Vol. 24 (suppl. 2). – P. 256.

**VII. НАГРАДЫ И ПРЕМИИ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАУЧНЫХ РАБОТ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
ПО ПРОБЛЕМЕ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
В 2011 г.**

НАГРАДЫ И ПРЕМИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НАУЧНЫХ РАБОТ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ В 2011 г.

С.В. Готье и коллектив соавторов

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Минздравсоцразвития России.

Премия за лучшую работу на XV Конгрессе Европейского общества трансплантации органов:

«The association between pretransplant soluble CD40 ligand plasma levels, the presence of anti-HLA antibodies and graft dysfunction in pediatric living donor liver transplant recipients».



City of Glasgow Award – Best Mini Oral

Awarded to

Sergey Gautier

For the Outstanding Quality of the abstract

THE ASSOCIATION BETWEEN PRETRANSPLANT SOLUBLE CD40 LIGAND
PLASMA LEVELS, THE PRESENCE OF ANTI-HLA ANTIBODIES AND
GRAFT DYSFUNCTION IN PEDIATRIC LIVING DONOR LIVER TRANSPLANT
RECIPIENTS

Alan Jardine

John Forsythe

The association between pretransplant soluble CD40 ligand plasma levels, the presence of anti-HLA antibodies and graft dysfunction in pediatric living donor liver transplant recipients

Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Gichkun O.E., Ammosov A.A., Shevchenko O.P.

Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Moscow, Russia

Living-donor liver transplantation (LDLT) is the accepted treatment for pediatric patients with end-stage liver disease (ESLD). Transplant patients who present anti-human leukocyte antigen antibodies (anti-HLA antibodies) in the pre- or posttransplantation period have shown higher incidences of acute and chronic allograft rejection. It was found that soluble CD40 ligand (sCD40L) is a predictor of adverse outcome in heart transplant recipients. The objective of the study was to evaluate the presence of pretransplant anti-HLA antibodies and plasma levels of sCD40L and their association with the occurrence of graft dysfunction in children after LDLT.

Methods. 67 pediatric patients with ESLD, 32 boys and 35 girls, aged 14 ± 6 (4–36) months were followed for 2 months after the LDLT. The procedures in recipients included hepatectomy, orthotopic implantation of left lateral sector, biliary reconstruction by hepaticojejunostomy. All the patients were evaluated for the presence of anti-HLA antibodies before LDLT using a solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay, plasma concentrations of sCD40L were measured by ELISA as well.

Results. Graft dysfunction at day 26–32 posttransplant, diagnosed by clinical and laboratory criteria, was observed in 15 pediatric patients: in 13 (40.6%) patients with pretransplant sCD40L levels above median (≥ 3.3 ng/ml) and only in 2 (5.7%) patients with low sCD40L (< 3.3 ng/ml). Pretransplant plasma levels of sCD40L were significantly higher in patients with graft dysfunction than in those without graft dysfunction (5.5 ± 1.7 ng/ml vs 3.1 ± 2.8 ng/ml, resp., $p < 0.01$). The presence of anti-HLA antibodies before LDLT was not associated with graft dysfunction in children after LDLT.

There was no correlation for sCD40L with age, gender, liver enzymes, plasma levels of C-reactive protein, interleukin-6, neopterin, and homocysteine.

Conclusion. Elevated pretransplant sCD40L plasma levels, but not the presence of anti-HLA antibodies, are associated with graft dysfunction after living-donor liver transplantation.

О.Е. Гичкун

Российская медицинская академия последипломного образования; ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России. Диплом первой степени на IV Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские чтения 2011»:

«Прогностическое значение sCD40L и анти-HLA антител у детей после трансплантации печени».



Прогностическое значение sCD40L и ANти-HLA антител у детей после трансплантации печени

О.Е. Гичкун

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова», Москва, Россия

Введение. Родственная трансплантация печени (ТП) является единственным и эффективным методом лечения детей с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Наличие в плазме крови реципиентов солидных органов анти-HLA аутоантител (анти-HLA) связано с высоким риском развития отторжения трансплантата. Повышенный уровень растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) является предиктором осложнений у реципиентов сердца.

Цель. Оценить связь уровня sCD40L и наличия анти-HLA в плазме крови детей до ТП с частотой развития дисфункции трансплантата.

Материалы и методы. Обследовано 67 детей (в возрасте 14 ± 6 месяцев) с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы до и в течение 2 месяцев после ТП. Уровни sCD40L и анти-HLA антител определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Дисфункция трансплантата была диагностирована у 15 пациентов на 26–32-е сутки после трансплантации печени на основании клинических и лабораторных (повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, уровня билирубина) данных. Уровень sCD40L до ТП был выше у пациентов с дисфункцией трансплантата, чем у пациентов без осложнений ($5,5 \pm 1,7$ и $3,1 \pm 2,8$ нг/мл, соотв., $p < 0,001$). Из 33 реципиентов с уровнем sCD40L выше медианы распределения (3,3 нг/мл) у 13 (39,3%) развилась дисфункция трансплантата, а из 34 реципиентов с уровнем ниже 3,3 нг/мл только у 2 пациентов (5,8%). Частота выявления анти-HLA не различалась у детей с дисфункцией трансплантата печени и без таковой ($n = 7$, 26% и $n = 9$, 23% соответственно).

Выводы. Повышенный до ТП уровень sCD40L, но не наличие анти-HLA антител, связан с риском развития дисфункции трансплантата.

В.А. Сургученко

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России. Премия Алферовского фонда за лучшую научно-исследовательскую работу в области естественных наук для молодых ученых в номинации «Наноструктуры для физиологии и медицины»:

«Биополимерный наноструктурированный композиционный материал на основе бактериального сополимера и полиэфира для регенеративной медицины».



Биополимерный наноструктурированный композиционный материал на основе бактериального сополимера и полиэфира для регенеративной медицины

В.А. Сургученко

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Работа посвящена разработке и экспериментальному исследованию имплантируемых наноструктурированных биополимерных материалов для двух направлений регенеративной клеточной медицины: в качестве матрикса для тканеинженерных конструкций и как самостоятельная имплантируемая система для замещения дефектов мягких тканей, в том числе для стимулирования процессов регенерации собственных тканей пациента.

Предложенный и экспериментально обоснованный В.А. Сургученко подход к формированию стабильной для биodeградируемого материала гидрофильно-гидрофобной наноструктурированной поверхности основан на введении в состав высокоочищенного сополимера β -оксибутирата и β -окси-валерата (П(ОБ-со-ОВ)) гидрофильного полиэфира – полиэтиленгликоля (ПЭГ), обладающего и пластифицирующим действием. Введение гидрофильных молекул ПЭГ в состав гидрофобного бактериального сополимера приводит к формированию нанокomпозиционного материала за счет образования сетки водородных связей между карбонильными группами макромолекул сополимера П(ОБ-со-ОВ) и гидроксильными группами молекул ПЭГ. Введение ПЭГ сопровождается увеличением гидрофильности и уменьшением шероховатости поверхности, а также улучшением эластичности материала, но не влияет на скорость биodeградации нанокomпозиционного материала, что говорит о стабильности образованной объемной гидрофильно-гидрофобной структуры. Доказано, что гидрофильно-гидрофобная структура объема нанокomпозита определяет структурные (наношероховатость) свойства его поверхности и ее поведение в аполярных и полярных средах. По сравнению с поверхностью исходного гидрофобного сополимера П(ОБ-со-ОВ) поверхность нанокomпозиционного материала легче переориентирует свои функциональные группы, подстраивая их под энергетические свойства окружающей среды. Уменьшение межфазной поверхностной энергии приводит к существенному улучшению биологических свойств нанокomпозита.

Положительные результаты доклинических и клинических исследований нанокomпозиционного материала, получившего название Эласто-ПОБ[®], позволили рекомендовать биополимерный имплантат ЭластоПОБ[®] к клиническому применению и промышленному производству (регистр, удостоверение № ФС 01032006/5581-06, ТР 9398-002-54969743-2006 и ТУ 9398-002-54969743-2006, сертификат соответствия № РООСС RU.ИМ 26.В 00386).

М.Ю. Шагидуллин и коллектив соавторов

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России. Премия за лучший постер на 3-й встрече экспертов «Мезенхимальные стволовые клетки при трансплантации солидных органов»:

«Using bone marrow mesenchymal stem cells for treatment of toxic damaged liver in rats»



*First Poster Price at the 3rd Expert Meeting
on Mesenchymal stem cells in Solid Organ
Transplantation (MISOT)*

I, Jef Pinxteren, Head of R&D ReGenesys and organizing member of
MISOT, certify that the best poster award has been offered to

Murat Shagidulin

for the poster entitled

**“Using Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells For Treatment
Of Toxic Damaged Liver In Rats”**

Presented at the “3rd Expert Meeting on Mesenchymal stem cells in Solid
Organ Transplantation” organized by ReGenesys bvba on April 17th and 18th
2011 at Leuven, Belgium

The award has been attributed for the scientific quality, structure and organization of the poster presentation



Jef Pinxteren
Head R&D
ReGenesys bvba

Using bone marrow mesenchymal stem cells for treatment or toxic damaged liver in rats

M. Shagidulin, A. Lyundup, I. Trubitsyna, R. Deev, N. Onishchenko, M. Krashennikov

Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov, Moscow, Russia

Objective: To assess efficacy of using cultivated allogenic bone marrow mesenchymal stem cells (MSC) for correction of biochemical and morphological chronic hepatic impairments.

Materials and methods: Studies were carried out on 40 male rats. Chronic hepatitis was simulated by means of multiple-dose CCL₄ treatment. The 1st group – one-fold intravenous application of MSC suspension in a dose of 3×10^6 cells in 1 ml saline. The 2nd group – MSC were injected twice in dose 2.5×10^6 on days 3 and 10. Control group was given 1 ml isotonic saline. ALT, AST, Alkaline phosphatase (Aph), GGTP, bilirubin (B), IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10 were determined during 6 weeks after MSC application; besides morphological studies of liver (L) were carried out.

Results: After CCL₄ injection biochemical tests were AST > 225 un/l, ALT > 220 un/l, Aph > 3200 units, B > 16 micromole/L. On day 14 after MSC application it was observed that both 1st and especially 2nd groups produced more rapid normalization. Morphology: in 1st and in 2nd groups it was determined faster correction of dystrophic changes in hepatocytes compared with the control group. On day 14 in 1st group and especially in 2nd group area of connective tissue (CT) in L was bigger in comparison with control. On day 28 CT area in control group increased, but in 1st and especially 2nd group was observed CT resorption increase. Cytokines in blood: on day 14 IFN- γ , TNF- α , IL-10 increased while IL-4 decreased, $p < 0.05$; on day 28 IFN- γ , TNF- α decreased while IL-4, IL-10 increased.

Conclusion: MSC application for chronic hepatitis therapy accelerates normalization of some L functions. It means that one-time intravenous injection of 3×10^6 MSC and especially two-time injection of 2.5×10^6 MSC act in body as an adaptogen mobilizing reparative reserves in damaged L.

**VIII. ВСЕРОССИЙСКИЕ
КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫМ ОРГАНАМ,
СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г.**

ВСЕРОССИЙКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫМ ОРГАНАМ, СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г.

Дата	Название	Место проведения
30–31 мая 2011 г.	III Всероссийская конференция с международным участием «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии»	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1
9 ноября 2011 г.	Всероссийская конференция с международным участием «Вторые Шумаковские чтения»	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

КОНФЕРЕНЦИИ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫМ ОРГАНАМ, СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 Г.

Дата	Название	Место проведения
3 февраля	Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы трансплантации органов»	Городская клиническая больница № 2 им. В.В. Баныкина, г. Тольятти, ул. Баныкина, 8
26–27 апреля 2011 г.	3-я научная конференция «Московская трансплантология»	НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3.
27 апреля 2011 г.	Конференция в рамках дня специалистов – трансплантологов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов «Актуальные вопросы трансплантационной координации»	Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, г. Самара, ул. Ташкентская, 159
7 июля 2011 г.	«Круглый стол» в рамках Российско-французского форума по вопросам здравоохранения	ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1
26–30 ноября 2011 г.	Неделя нефрологии в Москве 2011	Центральный Дом ученых, г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16
17 декабря 2011 г.	Юбилейная республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Двадцать лет трансплантологии в Республике Татарстан»	ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань, ул. Муштары, 11

**IX. ЗАРУБЕЖНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫМ ОРГАНАМ,
СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г.**

ЗАРУБЕЖНЫЕ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫМ ОРГАНАМ, СОСТОЯВШИЕСЯ В 2011 г.

Дата	Название	Место проведения
7–9 февраля	Global Consultation Exploring Vigilance Notification for Organ, Tissues and Cells of human origin (Международные Консультации по созданию единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человека)	Болонья, Италия
13–15 марта	2nd International Conference on Transplantomics and Biomarkers in Organ Transplantation (2-я Международная конференция по трансплантомике и биомаркерам при трансплантации органов)	Барселона, Испания
15–19 мая	21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC-WorldLab) (21-й Международный конгресс по клинической химии и лабораторной медицине)	Берлин, Германия
25–28 июня	6th Congress on Pediatric Transplantation (ИПА) (6-й конгресс по трансплантации у детей)	Монреаль, Канада
13–16 апреля	31st Annual Meeting and Scientific Sessions the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (31-я ежегодная встреча и научная сессия Международного общества по трансплантации сердца и легких)	Сан-Диего, США

17–18 апреля	3rd Expert Meeting Mesenchymal Stem Cell in Solid Organ Transplantation (MiSOT) (3-е совещание экспертов «Мезенхимальные стволовые клетки при трансплантации солидных органов»)	Левен, Бельгия
4–7 сентября	15th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT) (15-й конгресс Европейского общества по трансплантации органов)	Глазго, Шотландия
9–12 октября	4th Joint ESAO-IFAO Congress (4-й объединенный конгресс европейского и международного обществ по искусственным органам)	Порто, Португалия
11–12 октября	7th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering (7-я Российско-Баварская конференция по биомедицинской инженерии)	Эрланген, Германия
14 октября 2011 г.	Республиканская конференция «Современные аспекты трансплантации и пластической хирургии в офтальмологии»	Минск, Республика Беларусь
19–21 октября	25th Annual Meeting of the Austrian Society of Transplantation, Transfusion and Genetics (25-я ежегодная встреча Австрийского общества по трансплантации, трансфузии и генетике)	Грас, Австрия
27–30 ноября	Organ Donation Congress 2011 (Конгресс по донорству органов 2011)	Буэнос-Айрес, Аргентина

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504.
Тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30.
E-mail: triada@stels.tver.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Подписано к печати 20.08.12. Формат бумаги 72×104 $\frac{1}{16}$.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 26. Тираж 1000 экз.

Заказ № 1418.

Отпечатано в филиале ОАО «ТОТ» Ржевская типография.
г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91