

*50-летию образования
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
посвящается*

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Общероссийская общественная организация трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»

**Трансплантология:
итоги и перспективы
Том X
2018 год**

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

Москва
2019

УДК 616-089.819.843
ББК 52.5
T65

T65 **Трансплантология: итоги и перспективы. Том X. 2018 год /**
Под ред. С.В. Готье. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада»,
2019. – 504 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-906-1

Рецензенты:

Стародубов Владимир Иванович – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ
«Центральный научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения» Минздрава России,
академик-секретарь отделения медицинских наук РАН

Шляхто Евгений Владимирович – академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России

X том издания посвящен 50-летию юбилею Национального медицин-
ского исследовательского центра трансплантологии и искусственных орга-
нов имени академика В.И. Шумакова. В книге традиционно освещена работа
очередного Всероссийского съезда трансплантологов. XI сообщение регистра
Российского трансплантологического общества отражает достижения и со-
стояние клинической трансплантологии в Российской Федерации. Приведены
данные о клинической работе и подготовке кадров, исследованиях и научных
разработках, результатах интеллектуальной деятельности в области донорства
и трансплантации органов, вспомогательного кровообращения, регенератив-
ной медицины в 2018 году, публикуются перечень диссертационных советов
и материалы диссертаций по специальности «трансплантология и искусствен-
ные органы», библиография изданных в 2018 году тематических книг и статей
российских авторов, опубликованных в зарубежных журналах.

ББК 52.5

Техническая редакция:
Е.В. Яновская, О.Н. Щегина

ISBN 978-5-94789-906-1

© С.В. Готье, 2019
© Макет ООО «Издательство «Триада», 2019

Научный редактор

Готье Сергей Владимирович

*Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр трансплантологии и искусственных органов имени
академика В.И. Шумакова» Минздрава России,
заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных
органов лечебного факультета ФGAOY BO «Первый
Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),
главный специалист трансплантолог Минздрава России,
председатель Общероссийской общественной
организации трансплантологов
«Российское трансплантологическое общество»*

Авторы

Агапов Игорь Иванович

Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Антонова Лариса Валерьевна

Доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Арзуманов Сергей Викторович

Доктор медицинских наук, заведующий отделом трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Астрелина Татьяна Алексеевна

Доктор медицинских наук, руководитель Центра биомедицинских технологий ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», заведующая кафедрой регенеративной медицины, гематологии, молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии Института последипломного профессионального образования

Ахмадзай Рахматуллах Лал Мухаммад

Кандидат медицинских наук, аспирант ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Барбараш Леонид Семенович

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Великий Дмитрий Алексеевич

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела регуляторных механизмов в трансплантологии,
ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России

Гольц Алексей Матвеевич

Кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург
кардиохирургического отделения № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Готье Сергей Владимирович

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России,
заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных
органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский
университет)

Ефимов Антон Евгеньевич

Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Захаревич Вячеслав Мефодьевич

Доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим
отделением № 3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России

Изотов Дмитрий Александрович

Кандидат медицинских наук, врач отделения
рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ
«НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Иткин Георгий Пинкусович

Доктор биологических наук, профессор, заведующий
лабораторией биотехнических систем ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Кулешов Аркадий Павлович

Кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории биотехнических систем ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Лаук-Дубицкий Станислав Евгеньевич

Кандидат биологических наук, биолог Центра биомедицинских технологий ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

Масютин Сергей Александрович

Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Мебония Нана Зауровна

Кандидат медицинских наук, врач-кардиолог отделения кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Миронков Борис Леонтьевич

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Орлов Владислав Игоревич

Кандидат медицинских наук, врачсердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургического № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Попцов Виталий Николаевич

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Саитгареев Ринат Шакирьянович

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий
отделением кардиохирургическим № 1 ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Стаханова Екатерина Анатольевна

Кандидат биологических наук, заведующая отделом
координации и мониторинга научных программ ФГБУ
«НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Улыбышева Адэля Анверовна

Младший научный сотрудник отдела координации
и мониторинга научных программ ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Умрик Дарья Валентиновна

Кандидат медицинских наук, врач-терапевт терапевтического
отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»
Минздрава России

Устин Станислав Юрьевич

Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Фараджов Рашид Асадулла оглы

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии
ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России, младший научный сотрудник Центра лечения
критической сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Хомяков Сергей Михайлович

Кандидат медицинских наук, заместитель директора –
руководитель Центра организационно-методического
руководства учреждениями по профилям трансплантации
органов и(или) тканей ФГБУ «НМИЦ ТИО
им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, заведующий
кафедрой биомедицинского права лечебного факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Цирульникова Ольга Мартемовна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шевченко Алексей Олегович

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий Центром персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, заведующий кафедрой кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Шевченко Ольга Павловна

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	14
I. 50 ЛЕТ СЛУЖЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ: К ЮБИЛЕЮ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА	17
От института трансплантации органов и тканей Академии медицинских наук СССР – к Национальному медицинскому исследовательскому центру трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова <i>Готье С.В., Шевченко О.П.</i>	18
II. IX ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ <i>Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Стаханова Е.А., Улыбышева А.А.</i>	33
III. ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2018 ГОДУ (XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества) <i>Готье С.В., Хомяков С.М.</i>	45
IV. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	87
Актуальные вопросы организации и реализации процедуры аккредитации специалистов <i>Великий Д.А.</i>	88
V. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2018 г. <i>Шевченко О.П., Стаханова Е.А.</i>	95
VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ	105

VII. КНИГИ И МОНОГРАФИИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В 2018 г. ПО ПРОБЛЕМЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	109
VIII. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 14.01.24. – «трансплантология и искусственные органы» с указанием диссертационных работ, защищенных в 2018 г.....	113
IX. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ», ЗАЩИЩЕННЫХ В 2018 г. в диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России	121
Материалы диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.....	123
Биодеградируемые протезы кровеносных сосудов малого диаметра: разработка, модифицирование, экспериментальное исследование <i>Антонова Л.В., Барбараш Л.С.</i>	124
Роль трансплантации поджелудочной железы в лечении терминальной стадии диабетической нефропатии <i>Арзуманов С.В., Готье С.В.....</i>	167
Материалы диссертаций на соискание ученой степени доктора биологических наук.....	201
Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей методом сканирующей зондовой нанотомографии <i>Ефимов А.Е., Агапов И.И.</i>	202
Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук	249
Оценка качества жизни реципиентов донорского сердца <i>Ахмадзай Р.М., Захаревич В.М.....</i>	250
Ретрансплантация сердца <i>Гольц А.М., Захаревич В.М.</i>	271

Чрескожные коронарные вмешательства в лечении трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата <i>Изотов Д.А., Миронков Б.Л.</i>	291
Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше <i>Масютин С.А., Поццов В.Н.</i>	312
Трансплантация сердца у реципиентов 60 лет и старше <i>Мебония Н.З., Поццов В.Н.</i>	335
Недостаточность трикуспидального клапана трансплантированного сердца <i>Орлов В.И., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш.</i>	359
Современная противовирусная терапия возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени <i>Умрик Д.В., Цирульникова О.М.</i>	384
Трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка <i>Устин С.Ю., Поццов В.Н.</i>	405
Отдаленные результаты трансплантации сердца и факторы, влияющие на выживаемость реципиентов <i>Фараджов Р.А., Шевченко А.О.</i>	426
Материалы диссертаций на соискание ученой степени кандидата биологических наук	449
Разработка и исследование центробежного насоса канального типа <i>Кулешов А.П., Иткин Г.П.</i>	450
Комплексная криоконсервация кровеносных сосудов посмертных доноров для создания тканеспецифических матриксов <i>Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А.</i>	479
X. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ В 2018 г.	501

Глубокоуважаемые коллеги!

Настоящий выпуск «Итогов» посвящен знаменательному событию – полувековому юбилею Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова.

50 лет существования Центра – это 50 лет непрерывного поступательного движения по пути становления клинической трансплантологии – от первого опыта спасения обреченных пациентов путем трансплантации органов до организации оказания доступной медицинской помощи по профилю «трансплантация» населению России, до достижения устойчивого лидирующего положения в мире по числу трансплантаций сердца, трансплантаций печени детям раннего возраста.

Сведения о состоянии клинической трансплантологии в Российской Федерации и месте НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова представлены в XI сообщении регистра Российского трансплантологического общества. Вкупе с данными предшествующих регистров, опубликованных в предыдущих томах, информация позволяет проследить динамику и тенденции развития этой важнейшей и относительно новой области медицины.

Образование и развитие нашего Центра связано со славными именами академика Б.В. Петровского, не только выполнившего первую в Советском Союзе трансплантацию почки, но и явившегося инициатором создания в Москве в 1969 году Института трансплантации органов и тканей АМН СССР, академика Г.М. Соловьева – его первого директора, академика В.И. Шумакова – на протяжении 34 лет бессменного руководителя Института и лидера становления современной отечественной трансплантологии.

В.И. Шумаков был инициатором открытия научной специальности «трансплантология и искусственные органы» и создания соответствующего диссертационного совета. Развитие такой многогранной и мультидисциплинарной специальности сопряжено с разработкой не только проблем клинической трансплантологии, но и вспомогательного кровообращения, и регенеративной медицины.

Нынешний очередной выпуск «зеленой книги» тоже можно считать юбилейным: перед Вами десятый том «Итогов». В свое время

ежегодное издание «Трансплантология: итоги и перспективы» было задумано нами как инструмент формирования единого информационного пространства для отечественных трансплантологов – врачей, ученых и специалистов, работающих в смежных областях. Думаю, что задача собрать под одной обложкой материалы, позволяющие составить представление о состоянии научных, клинических, организационных аспектов трансплантологии в нашей стране, и ее последовательное выполнение на протяжении 10 лет позволили нам реализовать весьма амбициозную идею – создание своего рода энциклопедии современной отечественной трансплантологии начала XXI века.

Хотелось бы выразить надежду, что пройденный НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова путь представляет собой достойную часть развития отечественной медицинской науки и практики, а 50-летний юбилей Центра – это лишь этап на пути достижения новых целей и обретения новых успехов на благо нашего Отечества.

*Директор Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова Минздрава России,
главный специалист трансплантолог
Минздрава России
академик РАН*



С.В. Готье

**I. 50 ЛЕТ СЛУЖЕНИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И МЕДИЦИНСКОЙ НАУКЕ:
К ЮБИЛЕЮ НАЦИОНАЛЬНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА**

ОТ ИНСТИТУТА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР – К НАЦИОНАЛЬНОМУ МЕДИЦИНСКОМУ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ ЦЕНТРУ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА

Готье С.В., Шевченко О.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) в 2019 году отмечает юбилейную дату – ровно 50 лет назад был подписан приказ об организации в г. Москве Института трансплантации органов и тканей Академии медицинских наук СССР. Институт стал первым специализированным научно-клиническим учреждением, решающим важные задачи одного из сложнейших направлений медицины – трансплантологии. На сегодняшний день Центр является лидером по количеству выполняемых трансплантаций органов в РФ, а по количеству ежегодно выполняемых трансплантаций сердца – и в мире. Здесь проводятся уникальные операции и разрабатываются новые, прорывные технологии в области пересадки органов и тканей. В Центре решается целый комплекс проблем, связанных с трансплантологией: помимо выполнения уникальных операций по трансплантации донорских органов пациентам, страдающим тяжелыми хроническими заболеваниями в терминальной стадии, здесь занимаются разработкой методов профилактики и лечения осложнений реципиентов солидных органов и созданием искусственных и биоискусственных органов и систем, подготовкой научных и медицинских кадров, осуществляют координацию донорства органов.

Трансплантология представляет собой одну из самых наукоемких, высокотехнологичных и активно развивающихся областей клинической медицины. Растущая роль трансплантологии в современной медицине определяется перспективами и возможностью излечивать тяжелые заболевания, спасать жизнь обреченных пациентов с помощью замены собст-

венных, необратимо утративших функцию жизненно важных органов на функционально состоятельные донорские органы или их фрагменты, а также разработкой новых высокотехнологичных методов и созданием искусственных органов и тканей.

Развитие клинической трансплантологии немыслимо без дальнейшей разработки и углубленного решения научных проблем, среди которых основными являются преодоление тканевой несовместимости, острого и хронического отторжения трансплантата, создание отечественных систем вспомогательного кровообращения и др. Современные инновационные исследования в области трансплантологии тесно связаны с технологиями регенеративной медицины и созданием биомедицинских клеточных продуктов.

Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова является лицом современной отечественной трансплантологии, ведущим трансплантологическим центром нашей страны.

Согласно данным информационной системы учета донорских органов, доноров и реципиентов Минздрава России и регистра Российского трансплантологического общества, трансплантация органов в нашей стране выполняется в 60 центрах трансплантации в 32 субъектах РФ. Значительная их часть – более 28% всех трансплантаций органов – выполняется в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (рис. 1).

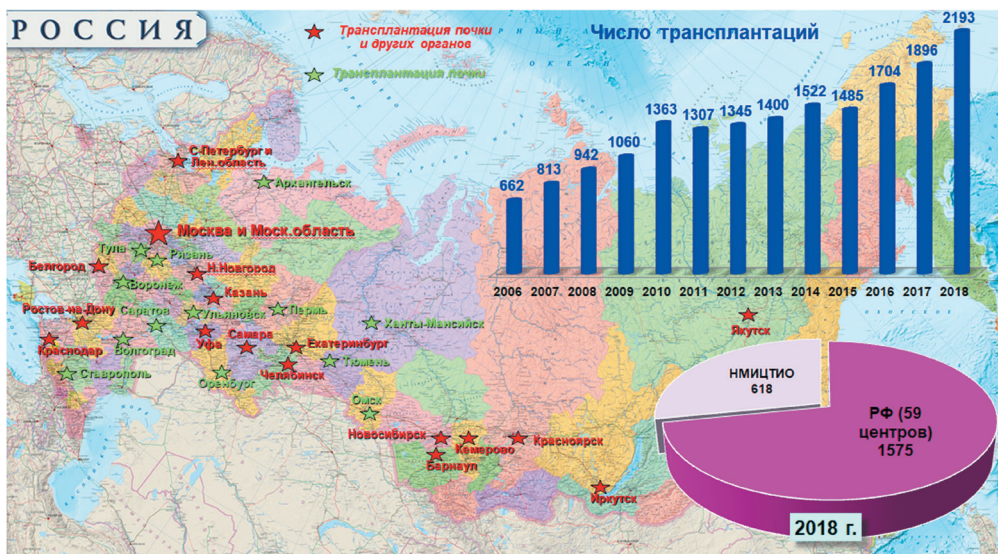


Рис. 1. Данные информационной системы учета донорских органов, доноров и реципиентов Минздрава России и регистра Российского трансплантологического общества

Всего в 2018 г. в РФ выполнено 2193 трансплантации органов (из них в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 618), в т. ч. почки – 1361 (из них в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 224), печени – 505 (из них в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 176), сердца – 285 (из них в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 197), легких – 28 (из них в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 20).

Клиническая практика: высокотехнологичная медицинская помощь

За прошедшие годы разработаны и внедрены в практическое здравоохранение передовые модели организации донорства и трансплантации органов; создана уникальная для мировой практики система лечения критической сердечной недостаточности; по числу трансплантаций сердца Центр занимает первое место в мире. Разработаны и реализованы в клинической практике инновационные хирургические технологии трансплантации печени, почки (в т. ч. от живого родственного донора, не совместимого по группе крови); легких (методика двусторонней трансплантации частей легкого ребенку от взрослого донора и др.). В Центре выполняется больше всего в мире педиатрических трансплантаций печени, а также накоплен обширный опыт по выполнению уникальных вариантов подобных операций.

Трансплантация сердца – своего рода индикатор состояния медицины и уровня медицинской науки в стране. Первая успешная трансплантация сердца в нашей стране была выполнена 12 марта 1987 г. академиком В.И. Шумаковым. История трансплантации сердца в России насчитывает 30 лет; в последние годы этот вид медицинской помощи приобрел осязаемое практическое значение для здравоохранения. В настоящее время в центре выполнено более 1000 трансплантаций сердца (рис. 2).

Многokратное увеличение числа операций по трансплантации сердца позволило НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова выйти на лидирующие позиции по объемам выполняемых оперативных вмешательств не только в России, но и в мире.

Разработка и внедрение в практику здравоохранения инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации сердца были удостоены премии Правительства РФ в области науки и техники. Трансплантация сердца стала доступным для населения России видом высокотехнологичной медицинской помощи. Увеличение числа трансплантаций сердца является важной задачей, поскольку потребность в таком виде помощи в нашей стране значительно выше.

Трансплантация легких остается единственной возможностью радикального лечения большого числа хронических заболеваний легких

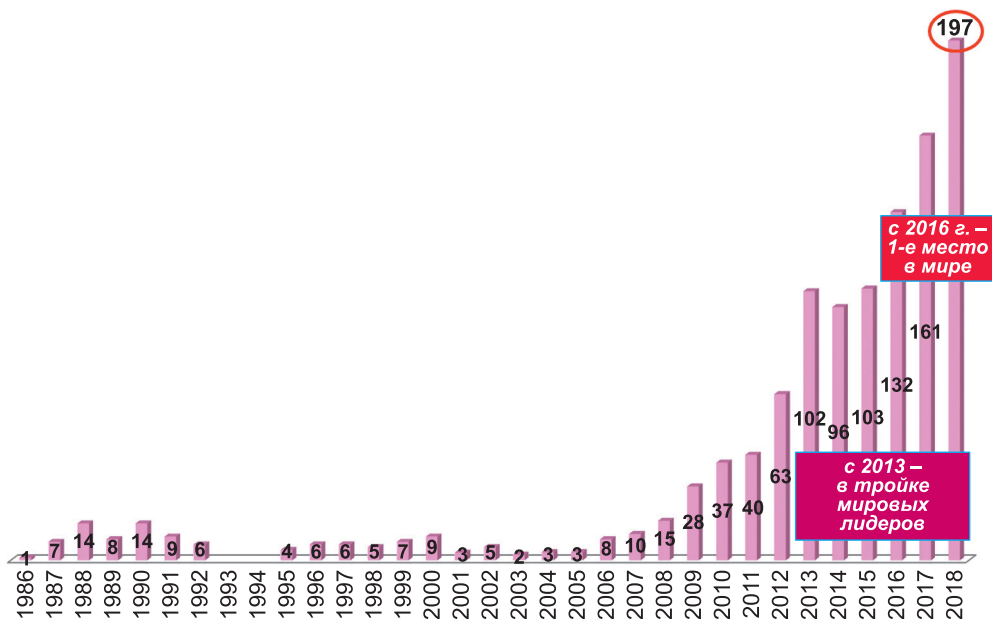


Рис. 2. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: трансплантация сердца

в терминальной стадии, и потому постоянно и активно развивающимся разделом клинической трансплантологии.

Развитие клинической трансплантации легких в России началось лишь в последние десять лет. По данным Национального регистра органного донорства и трансплантаций Российского трансплантологического общества, трансплантация легких стала регулярной трансплантационной процедурой и отмечен ежегодный рост количества выполняемых операций (рис. 3).

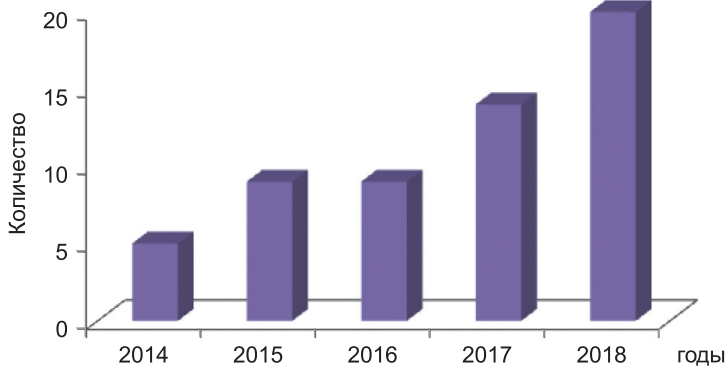


Рис. 3. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: трансплантация легких

Достигнуты высокое качество и значительная продолжительность жизни пациентов после трансплантации легких (5-летняя выживаемость увеличилась до 70–80%). В 2018 г. впервые в России пациентка с трансплантированными легкими выносила и родила здорового ребенка.

Трансплантация печени. На сегодняшний день в России насчитывается 28 трансплантологических центров, выполняющих в том или ином объеме трансплантацию печени. Бесспорно, потребность в трансплантации печени в России, как и в других странах, весьма велика, и нельзя не отметить ежегодный рост числа выполняемых операций. Так, за 2018 г. отечественные трансплантологи выполнили 505 трансплантаций печени пациентам разного возраста, среди которых трансплантации от посмертных и родственных доноров. При этом более 35% всех проводимых трансплантаций печени приходится на НМИЦ ТИО им. ак. Шумакова. Кроме усовершенствования уже ставших классическими трансплантаций печени от посмертного или родственного доноров, ретрансплантаций печени, разрабатываются и внедряются новые хирургические методики: сплит-трансплантация, лапароскопические изъятия фрагментов печени у родственных доноров, симультантные (сочетанные) трансплантации печени и почки.

Особого внимания заслуживает программа педиатрической трансплантации: в 2018 г. в Центре выполнено 114 трансплантаций печени детям, в том числе первых месяцев жизни. Это наибольшее число педиатрических трансплантаций печени в год, выполняемых в одном центре, среди учреждений здравоохранения Европы и США. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова полностью удовлетворяет потребность в выполнении подобных оперативных вмешательств, что исключает необходимость лечения детей с врожденными и приобретенными заболеваниями гепатобилиарной системы за рубежом (рис. 4).

В нашей стране, несмотря на позитивные сдвиги последних лет, обеспеченность **трансплантацией почки** все еще отстает от стран Европы и Северной Америки. Однако ежегодно наблюдается открытие отделений или региональных центров трансплантации в нескольких субъектах РФ, которые начинают успешно выполнять различные виды трансплантаций на регулярной основе, получая организационную и практическую поддержку НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (рис. 5).

Развитие программы трансплантации почки в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова от посмертного и родственного доноров, активная тактика подготовки реципиентов и усовершенствование хирургических методик, направленных на профилактику, лечение и коррекцию послеоперационных осложнений, способствуют увеличению количества трансплантаций почки и пролонгированию функции трансплантата в организме реципиента, что приводит к полной реабилитации, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей.



Рис. 4. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: трансплантация печени

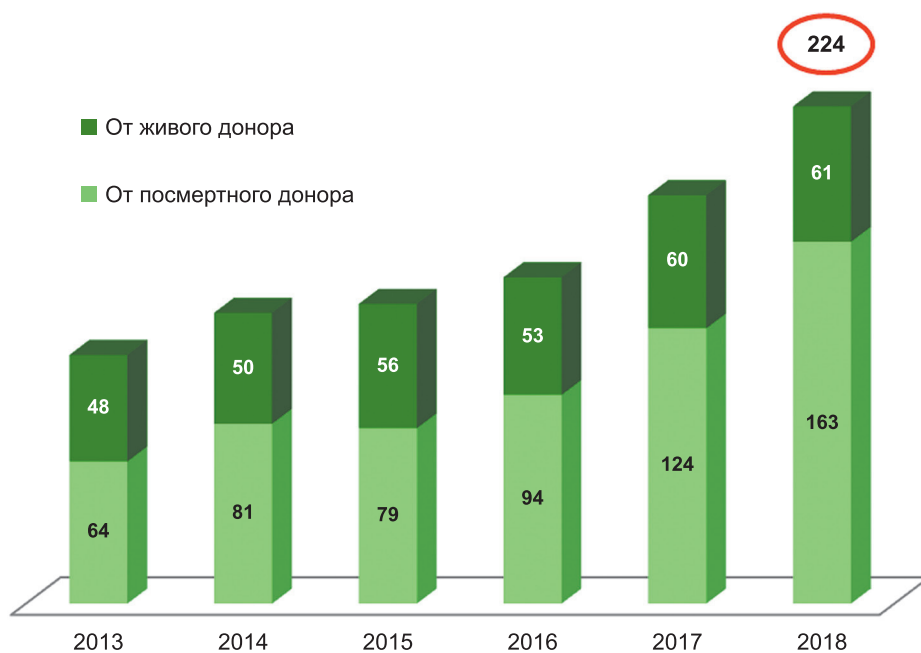


Рис. 5. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова: трансплантация почки

Искусственные органы: разработка инновационных технологий и их внедрение в клиническую практику

С применением комплексных методов исследования, включая компьютерное, гидродинамическое и экспериментальное моделирование на животных, впервые созданы отечественные аппараты вспомогательного кровообращения длительного применения для лечения больных с терминальными формами сердечной недостаточности различных возрастных групп:

- носимый аппарат вспомогательного кровообращения АВК-Н с имплантированным осевым насосом, по основным параметрам не уступающий лучшим зарубежным аналогам; успешно прошел клиническую апробацию при двухэтапной трансплантации сердца в учреждениях, подведомственных Минздраву России (2015–2017 гг.), и используется в ряде клиник России (Москва, Новосибирск, Омск и др.).
- носимый аппарат вспомогательного кровообращения ДОН с имплантированным детским осевым насосом (предназначен для детей до 12 лет); успешно прошел гидродинамические, гемолизные испытания и доклинические исследования на животных (рис. 6).

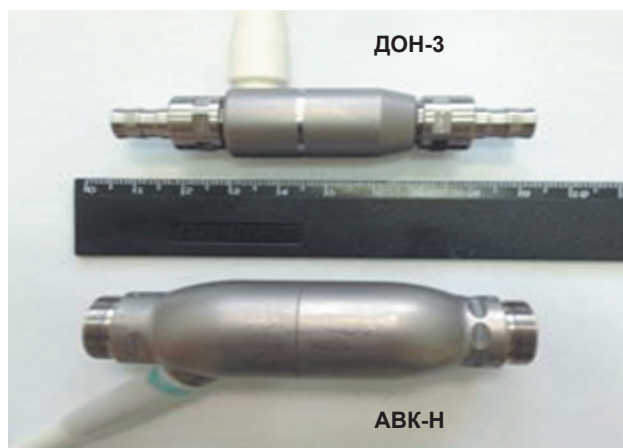


Рис. 6. Сравнение размеров детского насоса (ДОН-3) и отечественного искусственного левого желудочка сердца (АВК-Н)

Разработаны новые методы проектирования центробежных насосов для крови с применением 3-мерного математического моделирования, на базе которых созданы экспериментальные образцы принципиально нового, канального, насоса для экстракорпоральной поддержки кровообращения.

По результатам разработок получено 12 патентов на изобретения, в 2018 г. в международное бюро Всемирной организации интеллектуальной собственности подана заявка на международный патент «Устройство и способ управления потоком крови роторных насосов в экстракорпоральных и имплантируемых устройствах механической поддержки кровообращения».

Применение российской системы вспомогательного кровообращения экономически более выгодно в сравнении с использованием зарубежного аналога и позволяет сократить расходы на оказание медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в 2,7 раза. Имплантация аппарата вспомогательного кровообращения приводит к росту показателей качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам на 245% по сравнению с исходными показателями у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью.

От регенерации поврежденных органов и тканей до создания тканевых биоэквивалентов: биомедицинские клеточные продукты

Одним из актуальных вопросов современной трансплантологии является поиск альтернативных пересадке органов способов лечения, среди которых важное место занимают экстракорпоральные системы жизнеобеспечения, искусственные органы, технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины (биоинженерные технологии), основанные на разработке и применении биомедицинских клеточных продуктов (БМКП).

К таким продуктам относятся клеточно-инженерные конструкции, состоящие из матрикса, клеточной компоненты и культуральной среды, содержащей необходимые для жизнедеятельности клеток биомолекулы. Они могут использоваться как самостоятельный БМКП либо как промежуточный продукт для формирования («выращивания») *in vitro* и *in vivo* биоэквивалентов тканей и органов, называемых также тканеинженерными конструкциями или биоискусственными органами и тканями.

В НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова с начала 2000-х годов активно ведутся работы сразу по двум направлениям:

- стимулирование восстановительных процессов в поврежденных тканях и органах;
- формирование («выращивание») тканеинженерных конструкций в биореакторе.

Несомненным успехом специалистов Центра является разработка биоактивных биополимерных гидрогелевых и тканеспецифических матриксов, временно выполняющих функции природного внеклеточного матрикса в процессе создания клеточно- и тканеинженерных конструкций,

а также инъекционных форм клеточно-инженерных конструкций (КИК) для регенерации суставного хряща, поджелудочной железы и печени при соответствующих заболеваниях.

В Центре созданы клеточно-инженерные конструкции, эффективно стимулирующие регенерацию поврежденных суставного хряща, поджелудочной железы и печени, что доказывают эксперименты на лабораторных животных с моделями остеоартроза, сахарного диабета 1-го типа и хронической печеночной недостаточности (рис. 7).



Рис. 7. Исследование функциональной эффективности клеточно-инженерных продуктов на экспериментальных моделях *in vivo*

Уже на 60-е сутки после введения клеточно-инженерной конструкции для регенерации суставного хряща в поврежденный сустав кролика различия между гистологическими препаратами поврежденного хряща и нативного (здорового) практически отсутствуют (рис. 8).

При исследовании функциональной эффективности клеточно-инженерной конструкции для регенерации поджелудочной железы на экспериментальной модели сахарного диабета 1-го типа (лабораторные крысы) было отмечено не только существенное снижение уровня гипергликемии. В островке поврежденной поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом были выявлены признаки активной регенерации β -клеток, продуцирующих инсулин, по сравнению с крысами из контрольной группы (рис. 9). Это свидетельствует о перспективе создания нового метода борьбы с таким распространенным заболеванием, как сахарный диабет, поскольку созданный БМКП обладает высокой способностью стимулировать восстановительные процессы в диабетической поджелудочной железе.

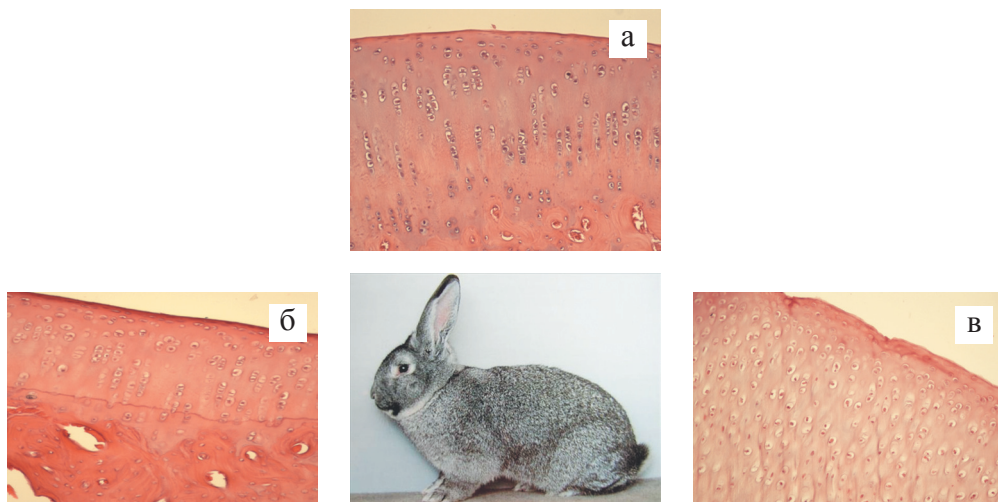


Рис. 8. Функциональная эффективность клеточно-инженерных конструкций суставного хряща в стимулировании регенерации поврежденной хрящевой ткани (модель остеоартроза, кролики):

- а** – здоровый суставной хрящ большой берцовой кости;
- б** – поврежденный суставной хрящ после 60 суток лечения;
- в** – поврежденный суставной хрящ после моделирования остеоартроза. Окраска – гематоксилин и эозин. $\times 200$

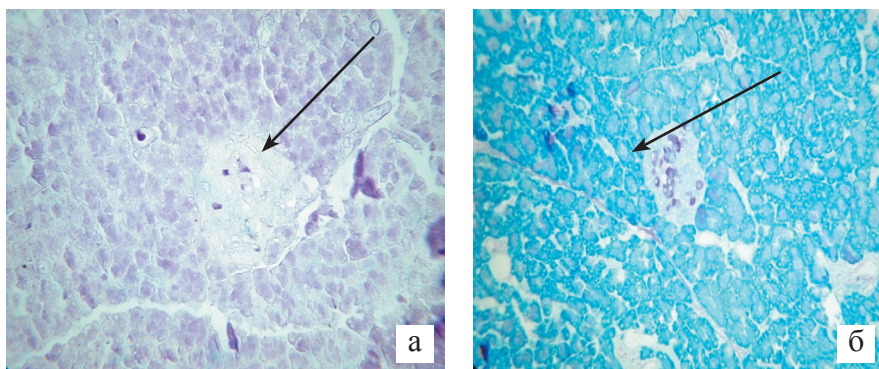


Рис. 9. Функциональная эффективность клеточно-инженерных конструкций поджелудочной железы в стимулировании регенерации β -клеток (стрептозотоциновая модель сахарного диабета 1-го типа, крысы): **а** – единичные β -клетки (фиолетовые гранулы) в островке (в центре) поджелудочной железы крысы с сахарным диабетом 1-го типа (контроль); **б** – пролиферация β -клеток (фиолетовые гранулы) в островке (в центре) поджелудочной железы через 8 недель после внутрибрюшинного введения КИК поджелудочной железы. Окрашивание альдегидфуксином и метиленовым синим. $\times 200$

Функциональная эффективность клеточно-инженерной конструкции для регенерации печени была исследована на экспериментальной модели хронической печеночной недостаточности, вызванной затравкой крыс четыреххлористым углеродом. Через 180 суток после инъекционного введения клеточно-инженерных конструкций печени в паренхиму пораженной печени они были полностью интегрированы печеночной тканью реципиента (рис. 10). Проведенные гистологические и биохимические исследования показали, что имплантация клеточно-инженерных конструкций в паренхиму печени способствует полному исчезновению признаков цирроза и нормализации показателей функции печени по сравнению с контролем.

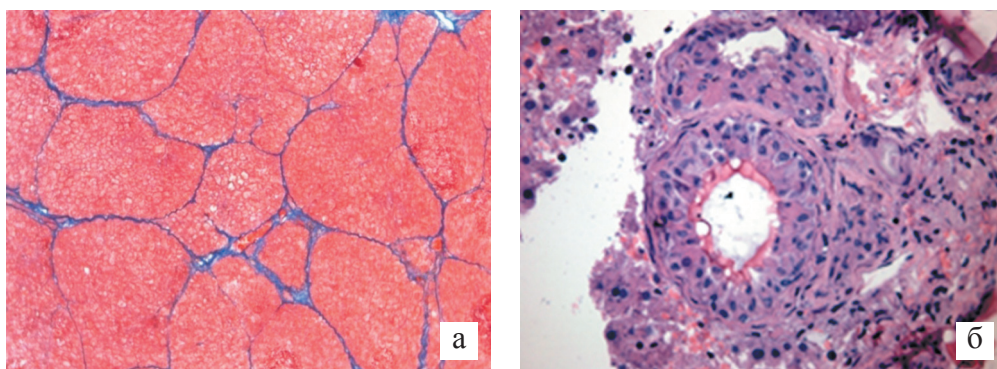


Рис. 10. Функциональная эффективность клеточно-инженерных конструкций для регенерации печени (экспериментальная модель хронической почечной недостаточности, затравка крыс четыреххлористым углеродом): а – гистологическая картина печени после 180 суток моделирования (цирроз печени) – контроль; б – гистологическая картина на 180-е сутки лечения – полное исчезновение признаков цирроза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

Полученные результаты показывают перспективность клинического применения разработанных клеточно-инженерных конструкций, стимулирующих процессы восстановления структуры и функций пораженных тканей, как альтернативы не только трансплантации печени и поджелудочной железы, но и таких тяжелых операций, как имплантация эндопротезов крупных суставов.

Внедрение в клиническую практику биоинженерных продуктов (биоискусственная печень, хрящ, поджелудочная железа) для оказания высокотехнологичной помощи больным с терминальной стадией заболевания жизненно важных органов как временной или постоянной альтернативы

трансплантации органов позволит сократить количество пациентов, стоящих в листе ожидания, и тем самым уменьшить смертность пациентов.

Учеными Центра достигнуты определенные успехи в выращивании тканевых эквивалентов – биоискусственных тканей – в созданном биотехнологическом комплексе, имитирующем условия, необходимые для выращивания плода в организме женщины (рис. 11). Комплекс представляет собой биостанцию – «питомник» для выращивания клеток и мультиклеточных культур (моделирование ранних стадий эмбриогенеза) и проточный биореактор оригинальной конструкции, в котором непосредственно происходит выращивание биоискусственных тканей и органов из мультиклеточных культур на трехмерных матриксах – каркасах тканей и органов (моделирование поздних стадий эмбриогенеза).

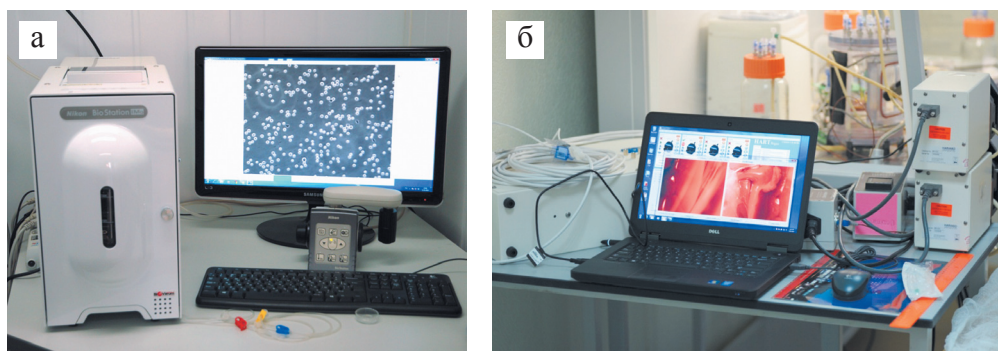


Рис. 11. Биотехнологический комплекс для выращивания искусственных органов и тканей: а – биостанция; б – проточный биореактор

При культивировании в биореакторе клеточно-инженерной конструкции, состоящей из предварительно выращенных в биостанции культур хондробластов, каркаса из синтезированного в Центре микрогетерогенного гидрогеля, близкого по свойствам к естественным соединительно-тканым структурам, и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека, уже на 14-е сутки эксперимента в биореакторе начинает формироваться хрящевая ткань.

Возможность создания функционально активной ткани печени была доказана результатами проведенных экспериментов в биореакторе при культивировании на таком же гидрогелевом каркасе ассоциатов клеток печени и мезенхимальных стромальных клеток. Формирование в биореакторе ткани печени подтверждалось метаболической активностью гепатоцитов, синтезирующих уже на 7-е сутки мочевины, что является одной из основных функций печени.

С принятием Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» появились реальные перспективы внедрения разработанных клеточных технологий в клиническую практику.

Концепция развития здравоохранения в Российской Федерации предполагает в качестве одного из важных компонентов наличие высокотехнологичной трансплантологической помощи, доступной для населения нашей страны. Весь 50-летний опыт становления, развития и работы НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова является убедительным доказательством значимых результатов в этом направлении.

Расширилась география программ трансплантации органов. Под постоянным медицинским наблюдением находится 14000–14500 пациентов с трансплантированными органами, среди них 2400–2500 пациентов с трансплантированной печенью, 1000–1100 пациентов с трансплантированным сердцем.

В области клинической трансплантологии разработаны и внедрены в практическое здравоохранение современные модели организации донорства и трансплантации органов; система трансплантологической помощи в России: по числу трансплантаций сердца Центр занимает первое место в мире. В Центре выполняется больше всего в мире педиатрических трансплантаций печени, а также накоплен обширный опыт по выполнению уникальных операций.

В области создания искусственных органов создан и используется в ряде клиник России отечественный аппарат вспомогательного кровообращения для лечения больных с терминальными формами сердечной недостаточности различных возрастных групп, по основным параметрам не уступающий лучшим зарубежным аналогам. Успешно прошел клиническую апробацию при двухэтапной трансплантации сердца в учреждениях, подведомственных Минздраву России, и используется в ряде клиник России; успешно прошел гидродинамические испытания и доклинические исследования на животных носимый аппарат вспомогательного кровообращения с имплантированным детским осевым насосом (предназначен для детей до 12 лет).

В области регенеративной медицины на основе новейших технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины с использованием оригинальных экспериментальных моделей и с привлечением технологий сканирующей зондовой и зондово-оптической нанотомографии:

- разработаны, прошли доклинические и клинические исследования с последующим внедрением в клиническую практику биополимерные имплантаты, предназначенные для замещения дефектов мягких тканей и создания биоинженерных молекулярно-, клеточно- и тканевых конструкций;

- разработаны и прошли доклинические исследования клеточно- и тканеинженерные конструкции для стимулирования процессов регенерации в поврежденных тканях хряща, печени и поджелудочной железы и для выращивания в биореакторе оригинальной конструкции их тканевых эквивалентов.

За прошедшие 50 лет Центр прошел большой путь, добился значительных успехов как в области клинической трансплантологии, так и в разработке, создании и применении искусственных органов, занял ведущее положение в отечественной и мировой медицинской науке.

II. IX ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

IX ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Стаханова Е.А., Улыбышева А.А.

17–19 сентября 2018 года в Москве состоялся IX Всероссийский съезд трансплантологов. Организаторами конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Союз медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», Межрегиональная общественная организация нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА».



Обложка программы IX Всероссийского съезда трансплантологов

В мероприятии приняли участие ведущие ученые, врачи, представители высших органов государственной власти, Российской академии наук, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи из большинства регионов России, ведущие российские и зарубежные специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, представители общественности, профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармакологических препаратов – всего более 500 человек.

В программу съезда были включены учебные мероприятия Национальной школы трансплантологии. Участникам вручили свидетельства государственного образца, подтверждающие получение 12 зачетных единиц в рамках системы непрерывного медицинского образования.

На церемонии открытия съезда с приветствием выступили Министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Игоревна Скворцова, председатель Комитета Государственной Думы по охране здоровья Дмитрий Анатольевич Морозов.



Открытие съезда, зал «Шумаков» НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. С приветственным словом к участникам съезда обратилась Министр здравоохранения Российской Федерации Вероника Игоревна Скворцова

Были зачитаны приветствия руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России М.А. Мурашко, президента Национальной медицинской палаты Л.М. Рошаля.

На открытии съезда была вручена медаль «Академик В.И. Шумаков» доктору медицинских наук М.Г. Мининой, руководителю Московского координационного центра органного донорства ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ.



Вручение медали «Академик В.И. Шумаков» руководителю Московского координационного центра органного донорства Марине Геннадьевне Мининой

К открытию съезда была приурочена ставшая традиционной общественной акция – вручение почетного знака «Дарящему часть себя» за гуманизм и самопожертвование пациентам, ставшим родственными донорами почки и части печени для спасения жизни своих родных.



Награждение родственных доноров почки и части печени почетным знаком «Дарящему часть себя»

Пленарное заседание «Трансплантология 2008–2018: десять лет развития» открыл президент Российской академии наук академик А.М. Сергеев. Академик С.В. Готье в своей лекции доложил о достижениях НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова за последние 10 лет, после чего было



Академик Сергей Владимирович Готье выступил с лекцией «Трансплантология 2008–2018: новые векторы и новые горизонты»

проведено обсуждение важнейших вопросов, касающихся трансплантологии, искусственных органов и регенеративной медицины, с участием ведущих специалистов в этой области.

В ходе пленарного заседания выступил президент Российской академии наук академик А.М. Сергеев, который дал высокую оценку уровню фундаментальных исследований, проводимых в НИИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова.



*Выступление президента Российской академии наук академика
Александра Михайловича Сергеева*

В рамках съезда был представлен опыт социального проекта «Трансплантация: я – за!» Межрегиональной общественной организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА» отдаленного мониторинга пациентов в посттрансплантационном периоде с использованием телемедицины.



Выступление председателя организации нефрологических пациентов «НЕФРО-ЛИГА» Людмилы Михайловны Кондрашовой

На конференции «Трансплантация печени: вторая декада XXI века» были представлены доклады, посвященные результатам первых успешных опытов трансплантаций печени в России, а также опыту двух десятилетий успешных оперативных вмешательств.

На симпозиуме, посвященном Республиканскому научно-практическому центру трансплантации органов и тканей (Республика Беларусь), был представлен клинический и научный опыт в области трансплантации почки и печени в Республике Беларусь.

Конференция «Поддержание жизни при трансплантации органов – отдельное направление анестезиологии и реаниматологии» включала в себя доклады специалистов из регионов Российской Федерации.

В рамках съезда была проведена 8-я Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена» с вопросами, находящимися на острие современной науки: создание биоискусственных органов, расширение донорского ресурса, усовершенствование хирургических и терапевтических методик лечения реципиентов солидных органов; состоялось представление научных школ и их воспитанников – молодых ученых с результатами научных исследований.



Рабочий момент заседания IX Всероссийского съезда трансплантологов

Большой интерес среди участников IX Всероссийского съезда трансплантологов вызвал впервые проведенный учебный семинар для организаторов трансплантационных программ на тему «Взаимодействие медицинских организаций с Национальным медицинским исследовательским центром по профилю «трансплантация». В семинаре приняли участие организаторы и ответственные лица из всех 52 медицинских организаций, оказывающих в РФ медицинскую помощь по трансплантации органов (более 60 человек). О роли национальных медицинских исследовательских центров в системе здравоохранения рассказала директор Департамента специализированной медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России Е.В. Каракулина. В своем выступлении Е.В. Каракулина подробно остановилась на вопросах формирования уровневой системы организации оказания медицинской помощи, взаимодействия медицинских организаций III уровня с Национальным медицинским исследовательским центром, разработки профессиональных

стандартов. В завершение учебного семинара Екатерина Валерьевна ответила на многочисленные вопросы представителей регионов, в которых реализуются трансплантационные программы. По теме семинара также выступили с докладами руководитель центра организационно-методического руководства учреждениями по профилю «трансплантация» ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России С.М. Хомяков и заведующий отделом подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России Д.А. Великий. В связи с высоким интересом участников к семинару планируется сделать его регулярным мероприятием Всероссийского съезда трансплантологов, а также предусмотреть прямую трансляцию в медицинские организации по профилю «трансплантация» субъектов РФ.



Рабочий момент семинара «Взаимодействие медицинских организаций с Национальным медицинским исследовательским центром по профилю «трансплантация» в зале «Демихов» НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова

В рамках конгресса прошла 7-я Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» с участием помощника министра здравоохранения РФ Л.А. Габбасовой и главных специалистов-трансплантологов из г. Москвы, Московской области и регионов Российской Федерации, были обсуждены важнейшие законодательные, организационные, медицинские, социальные, этические аспекты донорства органов.



В рамках конгресса прошла 7-я Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» с участием помощника министра здравоохранения РФ Ляли Адыгамовны Габбасовой

На конференции «Биоискусственные системы и регенеративная медицина» участники познакомились с прогрессом в разработке технологий клеточной, тканевой инженерии и регенеративной медицины для компенсации или замены функций пораженных органов и тканей человека на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Насыщенная программа съезда включала 9-е Шумаковские чтения, посвященные тысячной трансплантации сердца в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова. С лекцией «Критерии отбора и сохранения донорского сердца. Развитие алгоритмов распределения» на съезде выступил руководитель отдела сердечной хирургии, профессор G. Laufer (г. Вена, Австрия); состоялся доклад «Трансплантация сердца и вспомогательное кровообращение у детей» (D. Zimpfer, D. Wiedemann). С докладом «Имплантируемые устройства вспомогательного кровообращения: мост к трансплантации сердца» выступил профессор D. Wiedemann (г. Вена, Австрия).

Проведены заседания, посвященные малоинвазивным вмешательствам при трансплантации печени и почки, новым решениям в иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов пациентам высокого риска.

В докладах конференции «Системы вспомогательного кровообращения: перспективные разработки и опыт клинического применения» были отражены основные проблемы и современное состояние использования вспомогательных систем кровообращения.



С лекцией «Критерии отбора и сохранения донорского сердца. Развитие алгоритмов распределения» на съезде выступил руководитель отдела сердечной хирургии профессор G. Laufer (г. Вена, Австрия)



С докладом «Имплантируемые устройства вспомогательного кровообращения: мост к трансплантации сердца» выступил профессор D. Wiedemann (г. Вена, Австрия)

Насыщенная программа съезда включила более 90 научных докладов и выступлений, представленных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, организаторами здравоохранения, в которых были затронуты вопросы, касающиеся нормативно-правового регулирования, медицинских, этических, организационных аспектов оказания трансплантологической помощи и донорства органов в Российской Федерации. Участники съезда обсудили современные научные и образовательные проблемы, среди которых – использование передовых биомедицинских технологий, достижения регенеративной медицины и клеточных технологий, создание систем вспомогательного кровообращения и искусственных органов.

Состоялось награждение победителей конкурса на лучший постерный доклад.

Все доклады, представленные на съезде, продемонстрировали высокий научный уровень и профессионализм. Участники съезда выразили уверенность в том, что продуктивный обмен опытом, новыми научными достижениями и идеями будет способствовать развитию трансплантологии и регенеративной медицины, увеличению объема и повышению качества оказания трансплантологической помощи населению Российской Федерации.

Материалы съезда опубликованы в специальном Приложении к журналу «Вестник трансплантологии и искусственных органов». В него включены более 150 тезисов докладов и выступлений авторов из большинства регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья.



Материалы IX Всероссийского съезда трансплантологов

**III. ДОНОРСТВО
И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
В 2018 ГОДУ
(XI сообщение регистра
Российского
трансплантологического
общества)**

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2018 ГОДУ (XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества)

Готье С.В., Хомяков С.М.

Введение

Мониторинг состояния и тенденций развития донорства и трансплантации органов в России в форме регистра проводится под эгидой профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и Российского трансплантологического общества, предыдущие сообщения были опубликованы в 2009–2018 гг. [1–9].

В 2017 году ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России вошло в сеть национальных медицинских исследовательских центров Минздрава России (приказ Минздрава России от 11 сентября 2017 года № 622) в качестве головного учреждения по профилю «трансплантация». В данном статусе ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России уполномочено проводить организационно-методическое руководство медицинскими организациями, осуществляющими медицинскую деятельность в области донорства и трансплантации органов и тканей человека, а также аналитическую деятельность, включая мониторинг развития донорства и трансплантации органов и тканей человека в стране (приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 125).

Данные регистра предоставляются в следующие международные регистры: International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT); Registry of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA – EDTA Registry; Registries of the International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT Registries.

С 2016 г. регистр используется в качестве инструмента контроля качества и полноты сбора данных в информационной системе учета донорских органов и тканей человека, доноров и реципиентов, действующей в соответствии с приказом Минздрава России от 8 июня 2016 г. № 355н.

Сбор данных для регистра осуществляется путем анкетирования ответственных лиц всех центров трансплантации в Российской Федерации. Сравнительный анализ полученных данных проводится в динамике лет,

между отдельными регионами, центрами трансплантации и с данными международных регистров.

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

Центры трансплантации и листы ожидания

На 31 декабря 2018 года в РФ функционировали 60 центров трансплантации органов (в 2017 г. – 52), из которых трансплантация почки осуществлялась в 49, трансплантация печени – в 28, трансплантация сердца – в 18, трансплантация поджелудочной железы – в 6, трансплантация легких – в 3.

Структура центров трансплантации органов в РФ в 2018 году с учетом их ведомственной принадлежности представлена на рис. 1.

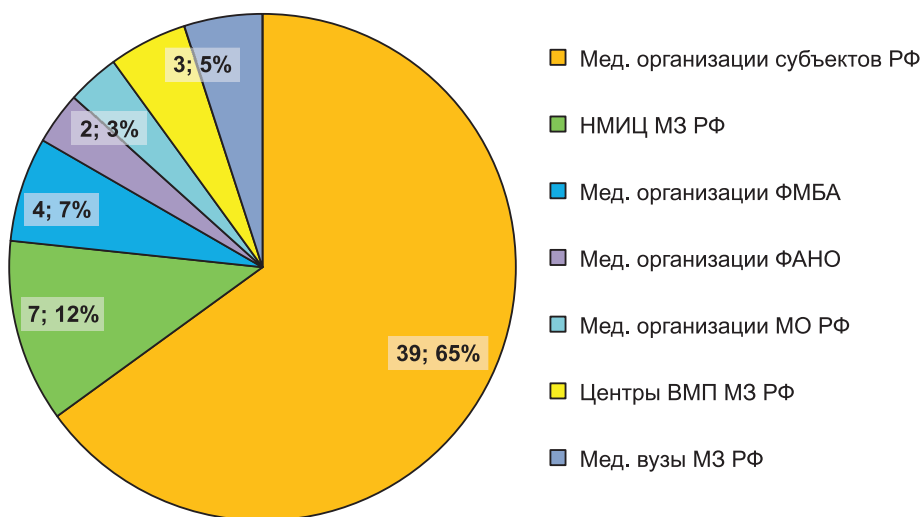


Рис. 1. Структура центров трансплантации органов в РФ в 2018 году с учетом их ведомственной принадлежности

Из 60 функционирующих центров трансплантации органов: 21 – это учреждения федерального подчинения, включая 13 учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2 учреждения Федерального агентства научных организаций, 4 учреждения Федерального медико-биологического агентства; 2 учреждения Министерства обороны Российской Федерации; 39 – это учреждения субъектов РФ.

Увеличение числа центров трансплантации органов в стране в 2018 году произошло преимущественно за счет открытия новых трансплантационных программ в учреждениях субъектов РФ (+7), причем как

в регионах, где такие программы до настоящего времени отсутствовали, так и в субъектах РФ с функционирующими программами трансплантации органов. Еще одна новая трансплантационная программа была начата в учреждении Минобороны.

В табл. 1 представлены данные о числе потенциальных реципиентов в листах ожидания в центрах трансплантации.

Действующие в РФ центры трансплантации (60) расположены в 32 субъектах РФ с общим населением 99,4 млн человек, из них в Москве и Московской области работает 15 центров, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – 7 центров (рис. 2).

В 2018 году в число регионов, где выполняются трансплантации органов, впервые вошли Рязанская область (1,1 млн жителей), Тульская область (1,5 млн жителей) и Ставропольский край (2,8 млн жителей).

Вероятно, по мере расширения географии трансплантационных программ в России вектор управленческих решений в целях повышения доступности и качества трансплантологической помощи для населения будет смещаться от экстенсивного тиражирования таких программ в субъекты РФ к повышению эффективности уже существующих программ.

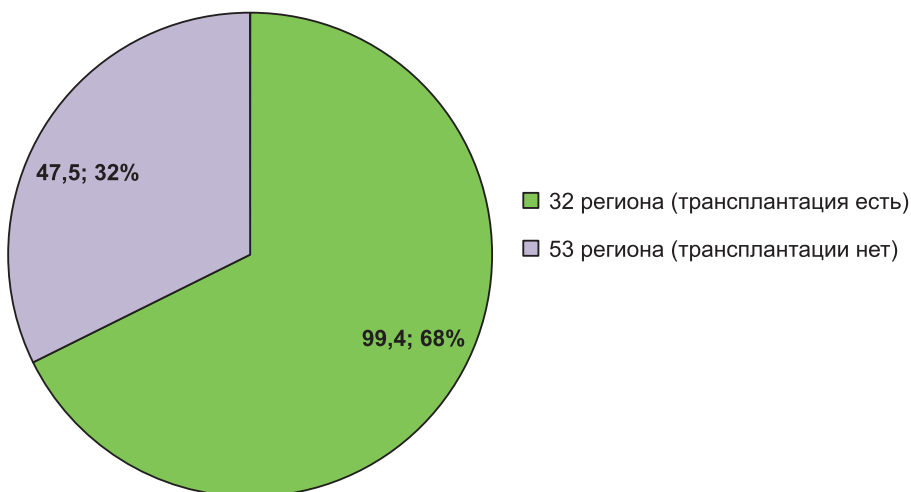


Рис. 2. Численность населения регионов РФ, в которых медицинская помощь по трансплантации органов оказывается (не оказывается) в 2018 г.

Вместе с тем 53 субъекта РФ с населением 47,5 млн человек не имеет на своей территории работающих центров трансплантации, несмотря на существующую потребность в трансплантации органов (это прежде всего пациенты, получающие заместительную почечную терапию) и неиспользуемый ресурс донорских органов [10].

Таблица 1

Центры трансплантации на территории РФ, листы ожидания

Федеральный округ, регион, вид трансплантации	Российская Федерация				ДФО				ЮФО			СКФО		СЗФО		СФО				УФО				ПФО					ДФО		
	Москва и Московская область	Белгородская область	Воронежская область	Рязанская область	Тульская область	Краснодарский край	Волгодонская область	Ростовская область	Ставропольский край	Санкт-Петербург и Ленинградская область	Архангельская область без Ненецкого АО	Новосибирская область	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Алтайский край	Красноярский край	Свердловская область	Тюменская область без автономных округов	Ханты-Мансийский АО – Югра	Челябинская область	Саратовская область	Самарская область	Саратовская область	Нижегородская область	Республика Татарстан	Республика Башкортостан	Оренбургская область		Пермский край	Ульяновская область
	12,5	1,5	2,3	1,1	1,5	5,6	2,5	4,2	2,8	5,3	1,1	2,8	2,7	2,4	2,0	2,3	2,9	4,3	1,5	1,6	3,5	2,5	3,2	2,5	3,2	3,9	4,1	2,0	2,6	1,2	1,0
	7,5								1,8																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Число центров трансплантации	49	14	1	1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2018 г.	1728	761	10	13	20	1	88	42	48	4	79	29	72	20	27	20	90	61	34	28	12	44	23	51	30	40	20	20	3	12	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2018 г.	6219	2229	57	119	3	1	352	131	110	4	208	64	120	173	64	70	108	165	270	119	121	255	118	458	243	238	104	95	3	69	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.18 г.	4815	1529	46	99	17	0	318	108	79	0	115	60	87	110	49	60	89	117	223	85	111	211	96	431	215	197	74	91	0	60	

НОЧКА

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2018 г.	57	16	0	5	0	0	1	2	0	0	4	0	1	3	0	4	2	2	1	2	0	0	1	2	3	1	3	4	0	0	0
ПЕЧЕНЬ																															
Число центров трансплантации	26	6	1	0	0	0	2	0	1	1	3	0	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2018 г.	579	231	5	0	0	0	32	0	51	1	60	0	23	6	0	0	17	31	32	0	0	3	10	0	39	14	10	0	0	14	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2018 г.	1830	610	73	0	0	0	85	0	123	1	248	0	87	60	0	0	39	39	123	0	0	28	10	0	177	15	90	0	0	22	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.18 г.	1171	208	67	0	0	0	52	0	91	0	204	0	44	54	0	0	36	20	98	0	0	25	8	0	152	14	80	0	0	18	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2018 г.	154	55	3	0	0	0	17	0	18	0	19	0	6	3	0	0	1	5	10	0	0	1	1	0	8	0	6	0	0	1	
СЕРДЦЕ																															
Число центров трансплантации	18	3	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	2	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2018 г.	397	254	0	0	0	0	38	0	11	0	34	0	15	27	0	0	4	20	6	0	0	3	0	0	1	9	5	0	0	5	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2018 г.	823	403	12	0	0	0	73	0	21	0	57	0	41	65	0	0	4	45	49	0	0	11	0	0	1	9	27	0	0	5	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.18 г.	490	184	10	0	0	0	58	0	16	0	36	0	30	51	0	0	2	26	36	0	0	9	0	0	0	8	20	0	0	4	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2018 г.	48	11	1	0	0	0	4	0	0	0	5	0	4	9	0	0	0	4	6	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32			
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА																																		
Число центров трансплантации	6	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2018 г.	33	25	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2018 г.	153	111	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	41	0	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов в ЛО на 31.12.18 г.	132	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2018 г.	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	
ЛЕГКИЕ																																		
Число центров трансплантации	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Количество пациентов, включенных в ЛО впервые в течение 2018 г.	35	33	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Общее количество пациентов в ЛО в течение 2018 г.	77	75	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО на 31.12.18 г.	34	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в ЛО, умерших в течение 2018 г.	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание.* – http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2018.xls

Таким образом, потенциал для экстенсивного тиражирования трансплантационных программ в субъекты РФ также еще не исчерпан.

Динамика показателей, связанных с листом ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2018 год представлена в табл. 2.

Таблица 2

Показатели, связанные с листом ожидания трансплантации органов, в РФ в период с 2012-го по 2018 год

Показатель	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число пациентов в листе ожидания трансплантации почки	3276	4172	4636	4167	4818	5401	6219
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	4,4	5,6	5,5	5,5	5,7	5,5	4,6
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	2,5	3,0	1,2	2,0	1,6	1,4	0,9
Число пациентов в листе ожидания трансплантации печени	488	765	949	1062	1260	1535	1830
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,5	5,0	5,4	5,5	5,5	5,0	3,6
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	11,9	8,8	9,3	10,8	6,7	9,2	8,4
Число пациентов в листе ожидания трансплантации сердца	399	402	428	434	497	692	823
<i>Средний срок ожидания, лет</i>	3,0	2,5	2,6	2,4	2,3	2,7	2,9
<i>Смертность в листе ожидания, %</i>	7,7	12,4	10,5	9,2	7,4	6,1	5,8

В листе ожидания трансплантации почки в течение 2018 г. в РФ состояло 6219 потенциальных реципиентов, то есть 13,8% от общего числа пациентов, получающих лечение гемо- и перитонеальным диализом (приблизительно 45 000 с учетом данных Российского диализного общества). Из них 1728 были включены в лист ожидания в 2018 г. впервые. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации почки состояли 2229 потенциальных реципиентов (35,8% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации почки в РФ в 2018 г. составил 0,9% (57 пациентов).

В листе ожидания трансплантации печени в течение 2018 г. состояло 1830 потенциальных реципиентов, из них 579 были включены в лист ожидания впервые в 2018 году. В Москве и Московской области в листе ожидания трансплантации печени состояло 610 потенциальных реципиентов (33,3% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2018 г. составил 8,4% (154 пациента).

В листе ожидания трансплантации сердца в течение 2018 г. состояло 823 потенциальных реципиента, из них 397 были включены в лист ожидания впервые в 2018 году. В Москве в листе ожидания трансплантации

сердца состояло 403 потенциальных реципиента (49,0% от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации сердца в России составил 5,8% (48 пациентов).

Согласно представленным данным, в РФ в период с 2012-го по 2018 год наблюдается увеличение числа пациентов в листе ожидания трансплантации почки почти в 2 раза, печени – в 3,75 раза и сердца – в 2 раза, при этом средний срок ожидания трансплантации органов практически не изменился. Смертность в листе ожидания трансплантации органов, наоборот, снизилась: на 64,0% – для почки, на 29,4% – для печени, на 24,7% – для сердца.

В 2018 году впервые в России было выполнено более 2000 трансплантаций органов, а именно 2193, или 14,9 на 1 млн населения, из них 233 пересадки органов детям (в 2017 г. – 1896, или 12,9 на 1 млн населения), табл. 3 и 4.

Таблица 3

Донорство и трансплантация органов в РФ в 2018 году

Показатель	Количество (абс.)	Показатель на 1 млн населения*
Донорство органов		
Всего доноров органов	1003	6,8
Посмертные доноры	639	4,3
Живые (родственные) доноры	364	2,5
Трансплантация органов		
Всего пересажено органов, <i>из них несовершеннолетним</i>	2193 233	14,9 1,6
Почка, в т. ч. трупная	1361 1161	9,3 7,9
от живого донора, <i>из них несовершеннолетним</i>	200 89	1,4 0,6
Печень, в т. ч. трупная	505 341	3,4 2,3
от живого донора, <i>из них несовершеннолетним</i>	164 133	1,1 0,9
Сердце, <i>из них несовершеннолетним</i>	282 9	1,9 0,1
Поджелудочная железа	17	0,1
Легкие, <i>из них несовершеннолетним</i>	25 2	0,2 0,0

Примечание.* – Численность населения РФ в 2018 г. – 146,9 млн чел. (http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2018.xls)

Таблица 4

Трансплантационная активность центров РФ в 2018 году

№	Центр трансплантации, регион, федеральный округ	Активность трансплантации по органам													
		Всего	Почка всего	Почка трупная	Почка родственная	Почка всего	Печень трупная	Печень родственная	Сердце	Полуживотная железа	Легкие	Комплекс «сердце-легкие»	Тонкая кишка		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	618	224	163	61	176	80	96	194	4	17	3	0		
2	Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	58	58	47	11	0	0	0	0	0	0	0	0		
3	ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва, ЦФО	33	33	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
4	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	50	39	16	23	9	1	8	0	2	0	0	0		
5	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	59	13	13	0	45	17	28	0	1	0	0	0		

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, ЦФО	4	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
9	ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	35	25	25	0	10	10	0	0	0	0	0	0
11	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	296	187	186	1	90	83	7	5	8	6	0	0

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Московская область, ЦФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	76	59	55	4	17	16	1	0	0	0	0	0
14	ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (119), Московская область, ЦФО	25	25	14	11	0	0	0	0	0	0	0	0
15	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород, ЦФО	12	8	8	0	3	3	0	1	0	0	0	0
16	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж, ЦФО	15	15	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0
17	ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, ЦФО	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, ЦФО	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	5	4	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
21	ГБУЗ «Красная клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	57	33	31	2	13	13	0	11	0	0	0	0
22	ГБУЗ «Красная клиническая больница № 2» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
23	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский, ЮФО	21	21	16	5	0	0	0	0	0	0	0	0
24	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	51	31	31	0	14	12	2	5	1	0	0	0
25	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	15	0	0	0	15	15	0	0	0	0	0	0
26	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	16	0	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0
27	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	50	43	35	8	5	5	0	0	0	2	0	0
28	ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, СЗФО	20	20	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, СЗФО	24	24	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
30	ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	6	1	1	0	5	5	0	0	0	0	0	0
31	СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, СЗФО	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, СЗФО	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск, ДФО	12	9	7	2	2	1	1	1	0	0	0	0
34	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	8	0	0	0	1	1	0	7	0	0	0	0
35	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	68	32	29	3	36	23	13	0	0	0	0	0
36	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
37	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	60	60	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	МБУЗ «Городская клиническая больница им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, СФО	3	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0
39	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, СФО	16	15	15	0	1	1	0	0	0	0	0	0
40	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск, СФО	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
41	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Алтайский край (Барнаул), СФО	21	17	17	0	2	2	0	2	0	0	0	0
42	ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии», Красноярск, СФО	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
43	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск, СФО	30	25	24	1	5	5	0	0	0	0	0	0
44	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, СФО	40	20	20	0	9	9	0	11	0	0	0	0
45	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	68	46	44	2	15	15	0	7	0	0	0	0
46	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, УФО	13	10	8	2	2	2	0	1	0	0	0	0
47	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, УФО	32	32	26	6	0	0	0	0	0	0	0	0
48	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, УФО	10	10	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0
49	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	44	43	43	0	1	1	0	0	0	0	0	0
50	ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов, ПФО	8	8	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
51	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, ПФО	12	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
52	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	42	24	21	3	17	10	7	0	1	0	0	0
53	ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница», Нижний Новгород, ПФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
54	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, ПФО	28	27	8	19	1	1	0	0	0	0	0	0
55	ГБУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», Казань, ПФО	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
56	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	42	38	38	0	4	4	0	0	0	0	0	0
57	ГБУЗ «Республиканский кардиологический диспансер», Уфа, ПФО	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
58	ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, ПФО	4	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
59	ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова», Ульяновск, ПФО	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
60	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург, ПФО	26	26	19	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Всего за 2018 год		2193	1361	1161	200	505	342	163	282	17	25	3	0

По данным Федерального регистра по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи, в 2018 г. за счет средств системы обязательного медицинского страхования, предусмотренных для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», было выполнено 1732 (79,0%) трансплантации органов (в 2017 г. – 1443, 76,1%), рис. 3.

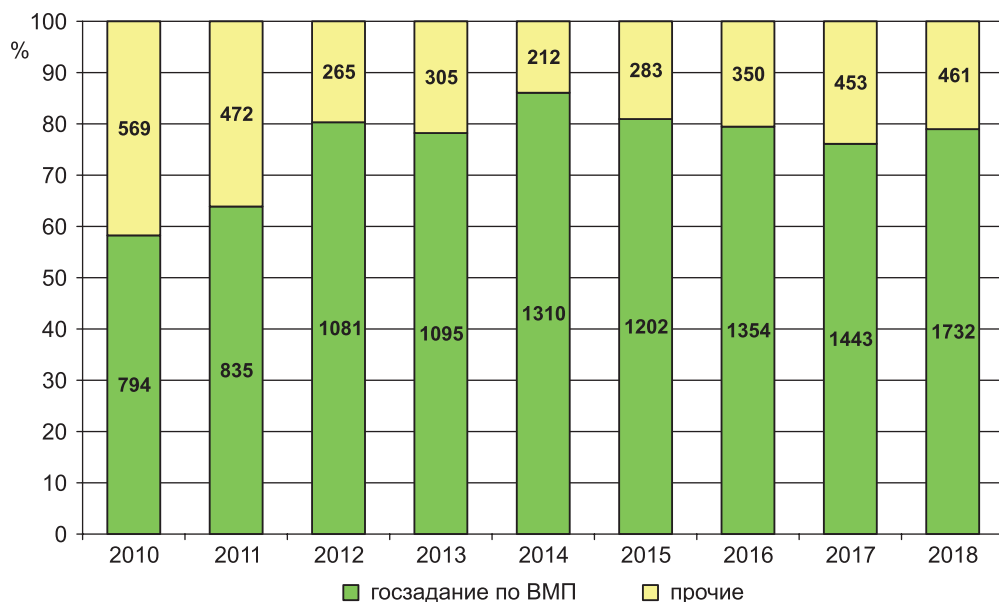


Рис. 3. Финансирование трансплантаций органов в РФ в 2010–2018 гг.

С 2010 г., когда в регистр был включен данный показатель, число трансплантаций органов, выполняемых за счет средств высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация», увеличилось в 2,2 раза, при этом доля трансплантаций органов, выполненных за счет указанных средств, возросла на 35,7%.

В 2018 году в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» участвовали 53 (88,3%) из 60 центров трансплантации.

Нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «трансплантация» в 2018 году составили:

- для трансплантации почки, поджелудочной железы, почки и поджелудочной железы, тонкой кишки, легких – 880,730 тыс. рублей;
- для трансплантации сердца, печени – 1117,900 тыс. рублей;
- для трансплантации комплекса «сердце – легкие» – 1596,720 тыс. рублей.

(Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492).

Донорство органов

В 2018 году донорские программы осуществлялись в 29 (из 85) субъектах РФ с населением 94,2 млн человек. Еще в 3 регионах выполнялись только трансплантации почки от живого родственного донора (Тульская область, Пермская область, Ульяновская область).

Число эффективных посмертных доноров в 2018 г. составило 639, или 4,3 на 1 млн населения, это на 75 доноров больше, чем в 2017 г. (564), табл. 5 и 6.

На долю Москвы и Московской области в 2018 г. приходится 44,7% (286) эффективных доноров (в 2017 г. – 47,9%, 270).

Донорская активность в расчете на численность населения регионов, реализующих донорские программы (94,2 млн), составила 6,8 на 1 млн населения.

Наиболее высокие показатели донорской активности наблюдались в Москве (17,3), Кемеровской области (11,1), Московской области (9,1), Тюменской области (8,7), Ленинградской области (8,3), Самарской области (7,2), Санкт-Петербурге (6,3), Новосибирской области (6,1), Свердловской области (5,6) и Красноярском крае (5,5).

Низкий уровень донорской активности в 2018 г. показали Рязанская область (1,8; начало программы); Омская область (1,6; спад), Челябинская область (1,1; спад), Республика Татарстан (1,0; спад), Ставропольский край (0,7; начало программы).

В 2018 г. донорские программы регионов показывали разнонаправленную динамику (табл. 7).

В 19 регионах число эффективных доноров в 2018 г. увеличилось, суммарно на 99 доноров. Существенный рост донорской активности наблюдался в Москве (+23), Красноярском крае (+13), Тюменской области (+9), Кемеровской области (+8), Воронежской области (+7, восстановление донорства после провала программы в 2017 г.), Ростовской области (+6), в Архангельской и Иркутской областях (+5).

В 6 регионах число эффективных доноров в 2018 г. снизилось, суммарно на 24 (в 2017 г. – снижение в 8 регионах, суммарно – 33 эффективных донора). Существенное снижение донорской активности наблюдалось в Московской области (–7), Самарской области (–5) и Челябинской области (–4).

В 2018 году продолжилось расширение практики констатации смерти мозга. Число эффективных доноров с диагнозом «смерть мозга» составило 601 (в 2017 г. – 516), их доля в общем пуле эффективных доноров увеличилась до 94,0% (в 2017 г. – 91,5%), рис. 4.

Таблица 5

Донорская активность в регионах РФ в 2018 г.

№ пп.	Регион	Центр координации органного донорства	Население (млн)	Число донорских баз	Эффективные доноры (абс., на 1 млн населения)			В т.ч. с диагнозом смерть мозга (абс., %)			В т.ч. мультиорганные доноры (абс., %)			Всего заготовлено органов	В т.ч. заготовлено почек	Коэффициент «количество органов / количество доноров»	Процент заготовленных почек
					6	7	8	9	10	11	12	13	14				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
1	Москва	Московский координационный центр органного донорства, Москва (ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»)	12,6	17	218	17,3	215	98,6	182	83,5	722	405	3,3	92,9			
2	Московская область	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва	7,5	33	68	9,1	58	85,3	57	83,8	212	123	3,1	90,4			
3	Белгородская область	ГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Свяителя Иоасафа», Белгород	1,5	1	4	2,7	4	100,0	4	100,0	12	8	3,0	100,0			

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4	Воронежская область	БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж	2,3	10	8	3,5	8	100,0	2	25,0	19	14	2,4	87,5
5	Рязанская область	ГБУ РО «Рязанская областная клиническая больница», Рязань, Цфо	1,1	1	2	1,8	2	100,0	2	100,0	7	4	3,5	100,0
6	Краснодарский край	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар	5,6	2	20	3,6	20	100,0	16	80,0	60	31	3,0	77,5
7	Волгоградская область	ГБУЗ «Волжский областной уронефрологический центр», Волжский	2,5	11	9	3,6	9	100,0	0	0,0	16	16	1,8	88,9
8	Ростовская область	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону	4,2	1	19	4,5	19	100,0	19	100,0	57	37	3,0	97,4
9	Ставропольский край	ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, СКФО	2,8	1	2	0,7	2	100,0	1	50,0	5	4	2,5	100,0
10	Санкт-Петербург	Центр органного и тканевого донорства, Санкт-Петербург (ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»)	5,4	13	34	6,3	31	91,2	20	58,8	81	54	2,4	79,4
11	Ленинградская область	ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург	1,8	1	15	8,3	15	100,0	10	66,7	47	30	3,1	100,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
12	Архангельская область	ГБУЗ Архангельской области «Первая ГКБ им. Е.Е. Волоосевич», Архангельск, СЗФО	1,1	1	5	4,5	5	100,0	3	60,0	14	9	2,8	90,0
13	Новосибирская область	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск	2,8	10	17	6,1	17	100,0	17	100,0	54	32	3,2	94,1
14	Кемеровская область	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово	2,7	15	30	11,1	11	36,7	8	26,7	70	58	2,3	96,7
15	Иркутская область	ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск	2,4	1	7	2,9	7	100,0	1	14,3	15	14	2,1	100,0
16	Омская область	БУЗОО «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.», Омск	1,9	2	3	1,6	3	100,0	2	66,7	8	6	2,7	100,0
17	Алтайский край	КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул	2,3	1	8	3,5	8	100,0	7	87,5	25	16	3,1	100,0
18	Красноярский край	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск	2,9	12	16	5,5	16	100,0	13	81,3	44	26	2,8	81,3
19	Свердловская область	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург	4,3	8	24	5,6	24	100,0	17	70,8	66	44	2,8	91,7
20	Челябинская область	ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск	3,5	1	4	1,1	4	100,0	3	75,0	12	8	3,0	100,0

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
21	Тюменская область	ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень	1,5	1	13	8,7	13	100,0	1	7,7	27	26	2,1	100,0
22	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск	1,7	8	4	2,4	4	100,0	0	0,0	7	7	1,8	87,5
23	Самарская область	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗСР РФ, Самара	3,2	5	23	7,2	23	100,0	4	17,4	49	43	2,1	93,5
24	Саратовская область	ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов	2,4	1	8	3,3	5	62,5	0	0,0	16	16	2,0	100,0
25	Нижегородская область	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород	3,2	9	12	3,8	12	100,0	12	100,0	33	21	2,8	87,5
26	Республика Татарстан	ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань	3,9	1	4	1,0	4	100,0	2	50,0	10	8	2,5	100,0
27	Республика Башкортостан	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Кувагова», Уфа	4,1	12	20	4,9	20	100,0	5	0,0	46	38	2,3	95,0
28	Оренбургская область	МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Оренбург	2,0	2	8	4,0	8	100,0	5	62,5	20	15	2,5	93,8
29	Республика Саха (Якутия)	ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины», Якутск	1,0	1	4	4,0	4	100,0	0	0,0	9	7	2,3	87,5

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
30	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва	–	28	5	–	5	100,0	3	60,0	16	9	3,2	90,0
31	Ведомственная программа ФМБА РФ	ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России», Красноярск	–	5	24	–	24	100,0	13	54,2	63	44	2,6	91,7
32	Ведомственная программа Минобороны РФ	ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, СЗФО	–	1	1	–	1	100,0	1	100,0	3	2	3,0	100,0
		Всего	146,8	216	639	4,4	601	94,1	430	66,5	1845	1175	2,9	91,9

Таблица 6
Динамика посмертного донорства (числа эффективных доноров) в период 2006–2018 гг.

№ пп.	Регион	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018													
		Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров	Число эффективных доноров												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
1	Москва	87	126	+39	135	+9	136	+1	151	+15	135	-16	111	-24	125	+14	151	+26	142	-9	183	+41	195	+12	218	+23	
2	Московская область	24	45	+21	59	+14	52	-7	71	+19	82	+11	61	-21	56	-5	51	-5	44	-7	39	-5	75	+36	68	-7	
3	Белгородская область		2	+2	3	+1	2	-1	5	+3	6	+1	3	-3	1	-2	2	+1	5	+3	4	-1	4	0	4	0	
4	Воронежская область	6	2	-4	8	+6	2	-6	0	-2	1	+1	6	+5	6	0	5	-1	7	+2	4	-3	1	-3	8	+7	
5	Рязанская область																									2	+2
6	Краснодарский край				3	+3	39	+36	52	+13	42	-10	41	-1	23	-18	25	+2	24	-1	19	-5	20	+1			
7	Волгоградская область	5	0	-5	11	+11	15	+4	16	+1	17	+1	19	+2	15	-2	18	+3	8	-10	8	0	9	+1	9	0	
8	Ростовская область																		1	+1	7	+6	13	+6	19	+6	
9	Ставропольский край																								2	+2	
10	Санкт-Петербург	30	45	+15	47	+2	47	0	41	-6	34	-7	22	-12	13	-9	23	+10	31	+8	29	-2	31	+2	34	+3	
11	Ленинградская область	12	8	-4	11	+3	11	0	13	+2	10	-3	10	0	10	0	9	-1	7	-2	12	+5	11	-1	15	+4	
12	Архангельская область																									5	+5
13	Новосибирская область	17	11	-6	18	+7	29	+11	35	+6	25	-10	20	-4	17	-3	11	-6	14	+3	9	-5	14	+5	17	+3	

Окончание табл. 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
14	Кемеровская область	16	13	-3	18	+5	18	0	22	+4	12	-10	26	+14	26	0	31	+5	28	-3	34	+6	22	-12	30	+8	
15	Иркутская область				4	+4	6	+2	10	+4	9	-1	8	-1	6	-2	9	+3	4	-5	3	-1	2	-1	7	+5	
16	Омская область	10	15	+5	13	-2	19	+6	19	0	14	-5	11	-3	14	+3	16	+2	11	-5	4	-7	4	0	3	-1	
17	Алтайский край														3	+3	5	+2	4	-1	4	0	8	+4	8	0	
18	Красноярский край															3	+3	6	+3	18	+12	27	+9	16	прим.		
19	Свердловская область	14	13	-1	12	-1	13	+1	14	+1	15	+1	14	-1	18	+4	23	+5	18	-5	15	-3	22	+7	24	+2	
20	Челябинская область								6	+6	2	-4	7	+5	6	-1	10	+4	9	-1	11	+2	8	-3	4	-4	
21	Томская область																						4	+4	13	+9	
22	ХМАО – Югра																						3	+3	4	+1	
23	Самарская область	4	17	+13	24	+7	18	-6	20	+2	21	+1	19	-2	21	+2	20	-1	18	-2	26	+8	28	+2	23	-5	
24	Саратовская область														4	+4	7	+3	7	0	7	0	7	0	8	+1	
25	Нижегородская область							7	+7	11	+4	12	+1	10	-2	8	-2	12	+4	10	-2	11	+1	10	-1	12	+2
26	Республика Татарстан		3	+3	1	-2	3	+2	12	+9	16	+4	9	+7	6	-3	6	0	4	-2	1	-3	3	+2	4	+1	
27	Республика Башкортостан								2	+2	7	+5	14	+7	18	+4	19	+1	14	+5	20	+6	22	+2	20	-2	
28	Оренбургская область																	3	+3	8	+5	9	+1	8	-1		
29	Республика Саха (Якутия)																				2	+2	4	+2	4	0	
30	ФМБА, Москва														6	+6	11	+5	14	+3	16	+2	9	-7	5	-4	
31	ФМБА, Красноярск																								24	прим.	
32	Минобороны РФ, Санкт-Петербург																								1	+1	
	ИТОГО в РФ	225	300	+75	364	+64	381	+17	487	+106	470	-17	412	-58	420	+8	465	+45	434	-31	481	+53	565	+78	639	+74	

Примечание. Донорская активность ФСКНЦ ФМБА, Красноярск, представлена в виде отдельной программы.

Таблица 7

Рейтинг регионов по донорской активности в 2018 году

Субъект РФ (регион)	Население в 2018 г., млн	Число эффективных доноров на 1 млн населения		Рейтинг	
		2018 г.	2017 г.	2018 г.	2017 г.
Москва	12,6	17,3	15,7	1	1
Кемеровская область	2,7	11,1	8,1	2	5
Московская область	7,5	9,1	10,1	3	2
Тюменская область	1,5	8,7	2,7	4	20
Ленинградская область	1,8	8,3	6,1	5	6
Самарская область	3,2	7,2	8,8	6	4
Санкт-Петербург	5,4	6,3	5,8	7	7
Новосибирская область	2,8	6,1	5,0	8	10
Свердловская область	4,3	5,6	5,1	9	9
Красноярский край	2,9	5,5	9,3	10*	3
Республика Башкортостан	4,1	4,9	5,4	11	8
Ростовская область	4,2	4,5	3,1	12	16
Архангельская область	1,1	4,5	0,0	13	–
Оренбургская область	2,0	4,0	4,5	14	11
Республика Саха (Якутия)	1,0	4,0	4,0	15	12
Нижегородская область	3,2	3,8	3,1	16	17
Волгоградская область	2,5	3,6	3,6	17	13
Краснодарский край	5,6	3,6	3,4	18	15
Алтайский край	2,3	3,5	3,3	19	14
Воронежская область	2,3	3,5	0,4	20	26
Саратовская область	2,4	3,3	2,8	21	18
Иркутская область	2,4	2,9	0,8	22	25
Белгородская область	1,5	2,7	2,7	23	19
ХМАО – Югра	1,7	2,4	1,9	24	23
Рязанская область	1,1	1,8	0,0	25	–
Омская область	1,9	1,6	2,0	26	22
Челябинская область	3,5	1,1	2,3	27	21
Республика Татарстан	3,9	1,0	0,8	28	24
Ставропольский край	2,8	0,7	0,0	29	–
Россия (85 субъектов РФ)	146,9	4,4	3,8	–	–

Примечание.* – без учета донорской программы ФСКНЦ ФМБА, Красноярск.

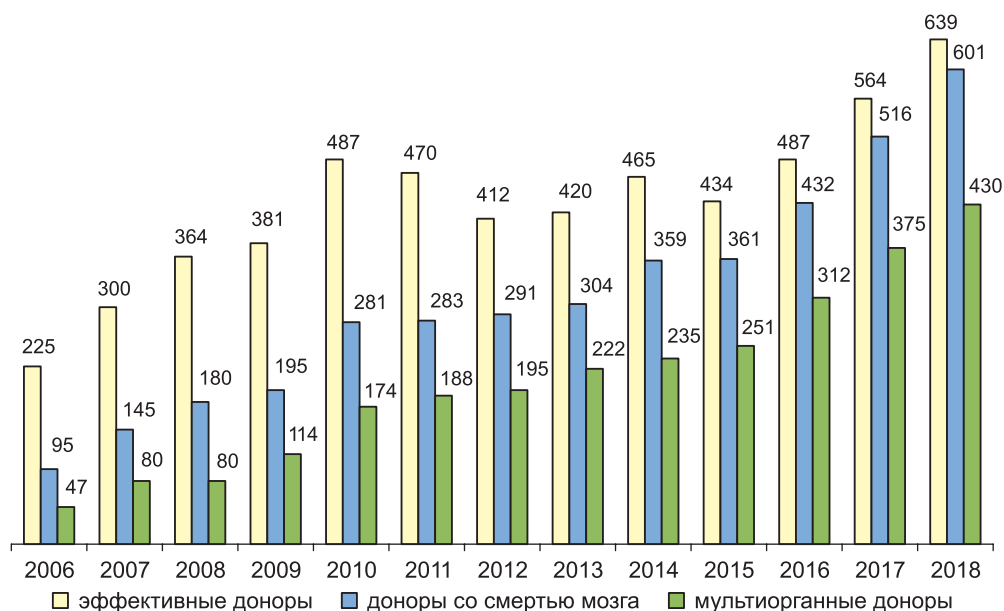


Рис. 4. Структура эффективных доноров органов в РФ в 2006–2018 гг.

В 24 субъектах РФ донорские программы работали только с донорами с диагнозом «смерть мозга» (в 2017 г. – 21 донорская программа). Впервые не было донорских программ, совсем не использующих протокол диагностики смерти человека на основании диагноза «смерть мозга». Протокол диагностики смерти мозга успешно внедрен в Иркутской области: в 2018 году – 7 эффективных доноров (100%).

Низкая доля доноров со смертью мозга в донорских программах Кемеровской области (36,7%) и Саратовской области (62,5%) не соответствует современному уровню развития технологий и не обеспечивает эффективное использование донорского ресурса, в связи с чем нуждается в значительной коррекции путем целенаправленного внедрения и контроля выполнения протокола диагностики смерти мозга.

В 2018 году всего было выполнено 430 мультиорганных изъятий, что больше, чем в 2017 г. (375); доля мультиорганных изъятий при этом составила 67,3% (2017 г. – 66,5%).

Вклад донорских программ Москвы и Московской области по числу мультиорганных доноров составил 239, или 55,6% от общего числа мультиорганных доноров в стране (в 2017 г. – 217 и 57,9%).

Тринадцать донорских программ были реализованы с высокой долей мультиорганных изъятий (более 70%), причем 6 из них с результатом 100% (Воронежская, Рязанская, Ростовская, Новосибирская, Нижегородская область, программа Минобороны).

Среднее количество органов, полученное от одного донора, составило 2,9 (в 2017 г. – 2,8). Лучшие значения этого показателя наблюдались, как и прежде, в регионах, где проводится трансплантация экстраренальных органов и(или) осуществляется межрегиональная координация: в Рязанской области (3,5), Москве (3,3), Новосибирской области (3,2), Московской и Ленинградской областях, Алтайском крае (3,1). Низкий показатель – 1,8 – зафиксирован в Волгоградской области и ХМАО – Югре.

В 2018 г. показатель заготовки и использования донорских почек составил 91,9% (в 2017 г. – 86,3%). В 21 регионе этот показатель находился в оптимальном диапазоне значений 90–100%, в 6 регионах между 80–90% и лишь в 2 программах составил менее 80% (Краснодарский край – 77,5%; Санкт-Петербург – 79,4).

В 2018 году число изъятий органов от живых родственных доноров составило 364, или 36,3% от общего числа изъятий 1003 (в 2017 г. – 332, или 37,0% от 896).

Трансплантация почки

В 2018 году всего была выполнена 1361 трансплантация почки (9,3 на 1 млн населения), что больше, чем в предыдущие годы (рис. 5).

Трансплантации почки выполнялись в 49 центрах.

Число трансплантаций трупной почки в 2018 г. составило 1161, что на 187 (+19,2%) трансплантаций больше, чем в 2017 г. – 974. Число трансплантаций почки от живого родственного донора составило 200 (2017 г. – 201).

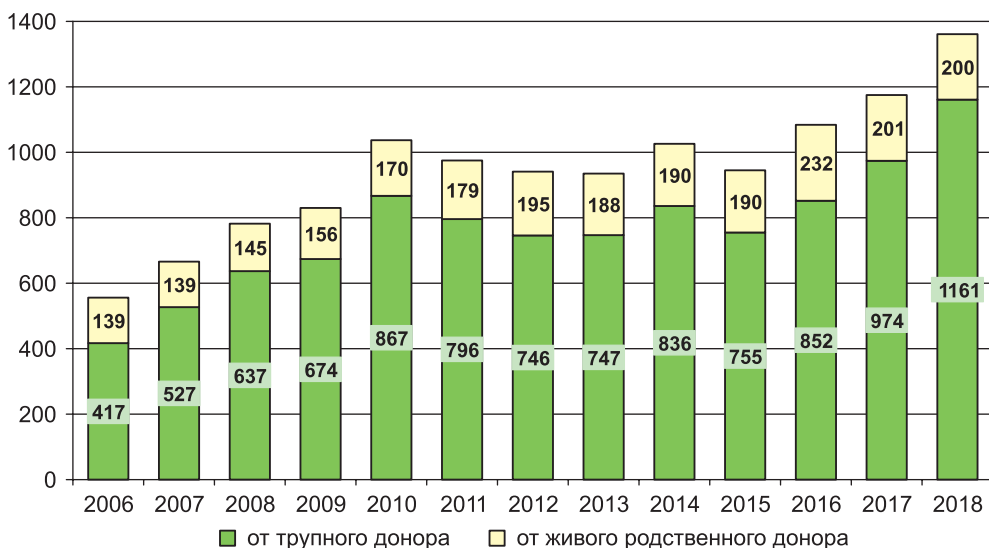


Рис. 5. Трансплантация почки в РФ в 2006–2018 гг.

В табл. 8 и на рис. 6 представлены центры трансплантации почки, в которых было сделано наибольшее число пересадок почки по итогам 2018 года.

Активность центров трансплантации почки в 2018 г. широко варьировала, 5 центров выполнили более 50 операций каждый, от 30 до 50 опе-

Таблица 8

**Медицинские организации – лидеры
по числу трансплантаций почки**

Ранг	Наименование медицинской организации	Число пересадок почки в 2018 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	224
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	187
3	ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, СФО	60
4	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	59
5	Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, Москва, ЦФО	58
6	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	46
7	ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	43
8	ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Самара, ПФО	43
9	ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, ЦФО	39
10	ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, ПФО	38
	ИТОГО	797
	58,6% от общего числа пересадок почки в РФ (1361)	

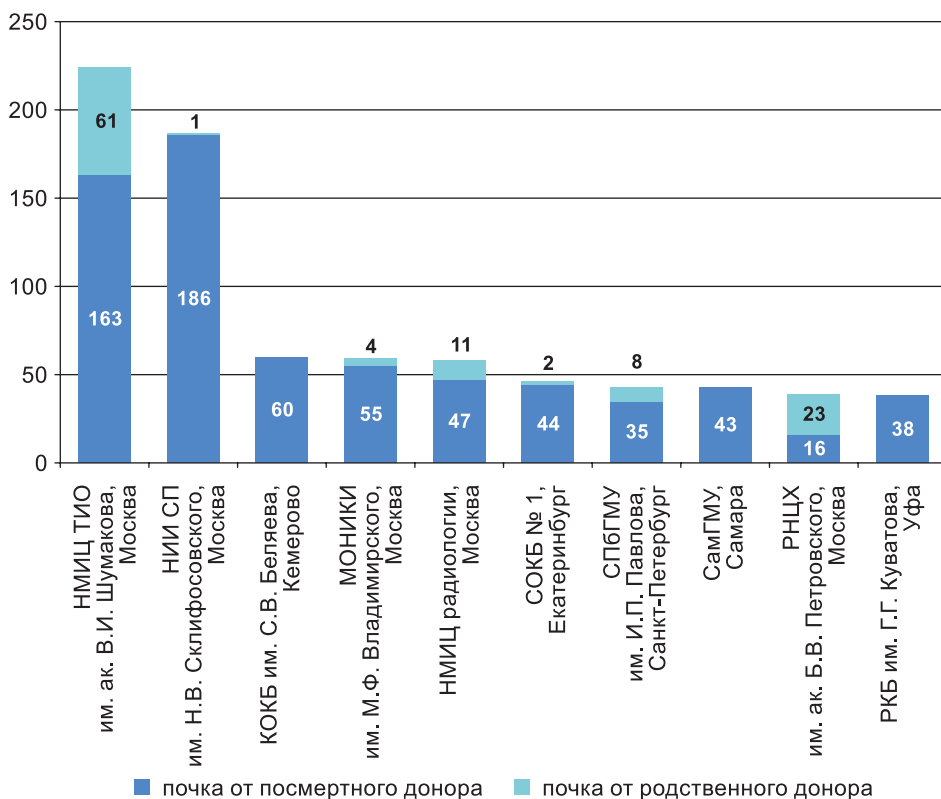


Рис. 6. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций почки

раций за год выполнили 10 центров, еще 14 центров выполнили от 15 до 29 операций, остальные 20 центров – менее 15 трансплантаций почки.

На долю центров трансплантации почки Москвы и Московской области, а всего их 14, приходится половина – 50,3% (685) от всех трансплантаций почки, выполняемых в стране (в 2017 г. – 629 или 53,5%).

Из них 4 центра за год выполнили 50 и более трансплантаций почки – это НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (224), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (187), МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (59), НМИЦ радиологии (58).

В 2018 году 28 центров из 49 выполняли родственные трансплантации почки, всего было проведено 200 трансплантаций (в 2017 г. – 201). На долю Москвы и Московской области приходится 9 центров, выполнивших в 2018 г. 117 родственных трансплантаций почки, или 58,5% от общего числа родственных пересадок почки в России (в 2017 г. – 114 и 56,5%). Два центра выполнили 20 и более родственных трансплантаций почки: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (61), РНЦХ им. ак. Б.В. Пет-

ровского (23). Средняя частота использования прижизненного донорства почки в 2018 г. составила 14,7% от общего числа трансплантаций почки (в 2017 г. – 17,1%).

Трансплантации почки детям (несовершеннолетним) в 2018 г. выполнялись в 9 центрах, всего было проведено 89 пересадок почки (2017 г. – 105), из них 85 (95,5%) в Москве, в том числе в РДКБ (33), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (25) и в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (20), рис. 7.

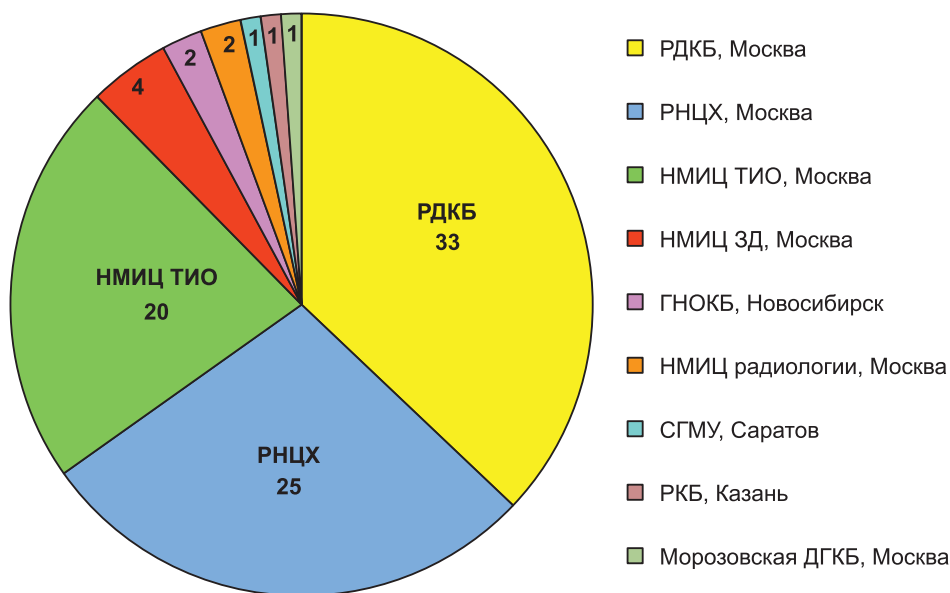


Рис. 7. Трансплантация почки детям (несовершеннолетним) в РФ в 2018 году

Трансплантация экстраренальных органов

В 2018 г. было выполнено 282 трансплантации сердца (1,9 на 1 млн населения), из них 9 пересадок детям (несовершеннолетним), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2017 г. (252), + 11,9%.

Трансплантации сердца выполнялись в 18 центрах.

В 2018 г. было открыто 2 новые программы трансплантации сердца:

- в Республиканской больнице № 1 – Национальном центре медицины, Якутск, сделана 1 пересадка сердца;
- в Краевой клинической больнице, Барнаул, сделано 2 пересадки сердца.

На долю НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (Москва) приходится 68,8% (194) от общего числа трансплантаций сердца в РФ. Успешная программа трансплантации сердца в этом центре наряду с новыми програм-

мами продолжает определять общий положительный тренд увеличения числа пересадок сердца в стране в 2009–2018 гг.

В табл. 9 и на рис. 8 представлены центры трансплантации торакальных органов, в которых было сделано наибольшее число пересадок сердца и легких по итогам 2018 года.

Таблица 9

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов

Ранг	Наименование медицинской организации	Число пересадок сердца в 2018 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	194
2	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	16
3	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	12
4	КГБУ «Красноярская клиническая больница», Красноярск, СФО	11
5	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	7
6	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Новосибирск, СФО	7
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ, Москва, ЦФО	6
8	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, СФО	5
9	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	5
10	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	5
	ИТОГО	268
	95,0% от общего числа пересадок сердца в РФ (282)	

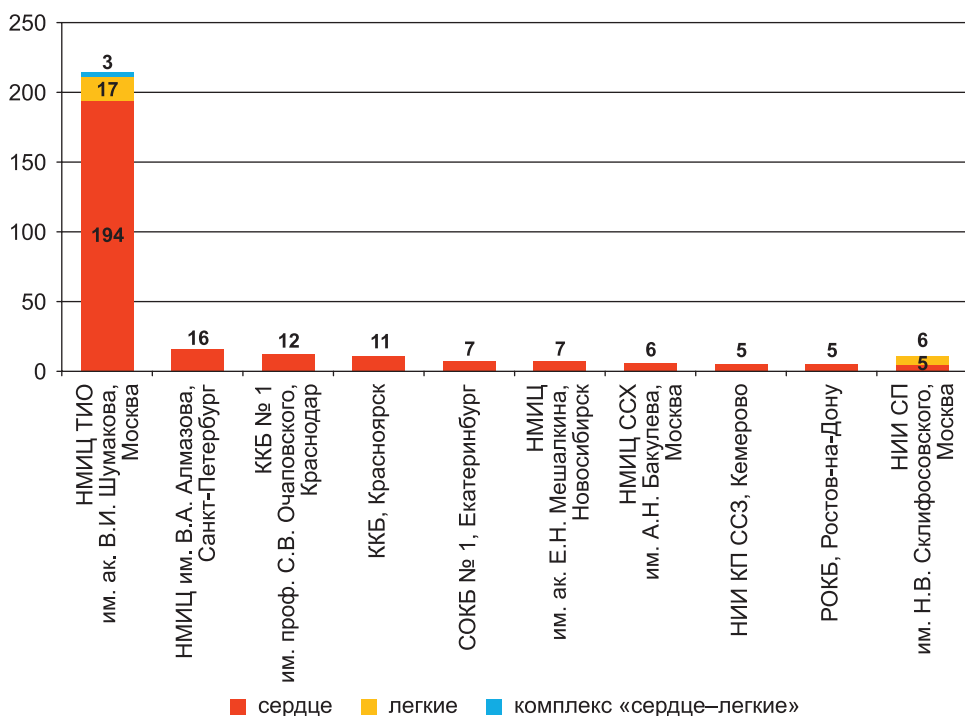


Рис. 8. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций торакальных органов

Кроме НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в 2018 году еще 3 центра трансплантации выполнили более 10 трансплантаций сердца – это НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) – 16, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. Очаповского (Краснодар) – 11, Краевая клиническая больница (Красноярск) – 11.

Трансплантации легких в 2018 г. выполнялись в 3 центрах трансплантации, всего было выполнено 25 пересадок (в 2017 г. – 25), из них 2 пересадки легких детям; в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова – 17 пересадок легких, в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – 6 пересадок, СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) – 2. В 2018 г. в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова также было сделано 3 трансплантации комплекса «сердце–легкие».

В 2018 г. всего было выполнено 505 трансплантаций печени (3,4 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности, чем в 2017 г. (438), +15,3%.

Трансплантации печени выполнялись в 28 центрах.

В 2018 г. были открыты 4 новые программы трансплантации печени, в частности в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина (Москва) сделано 10 трансплантаций от посмертных доноров; в Иркутской област-

ной клинической больнице (Иркутск) сделана 1 трансплантация печени от посмертного донора.

Доля центров трансплантации Москвы (5) в трансплантации печени в 2018 г. не изменилась и составила 68,7% (347 пересадок); в 2017 г. – 68,3% (299 пересадок).

В табл. 10 и на рис. 9 представлены центры трансплантации печени, в которых было сделано наибольшее число пересадок печени по итогам 2018 года.

Таблица 10

Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

Ранг	Наименование медицинской организации	Число пересадок печени в 2018 г.
1	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, ЦФО	176
2	ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, ЦФО	90
3	ФГБУ «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, ЦФО	45
4	ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, СФО	36
5	ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, ЦФО	17
6	ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, ПФО	17
7	ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург, СЗФО	15
8	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, УФО	15
9	ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, ЮФО	14
10	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» ДЗ КК, Краснодар, ЮФО	13
	ИТОГО	438
	86,7% от общего числа пересадок печени в РФ (505)	

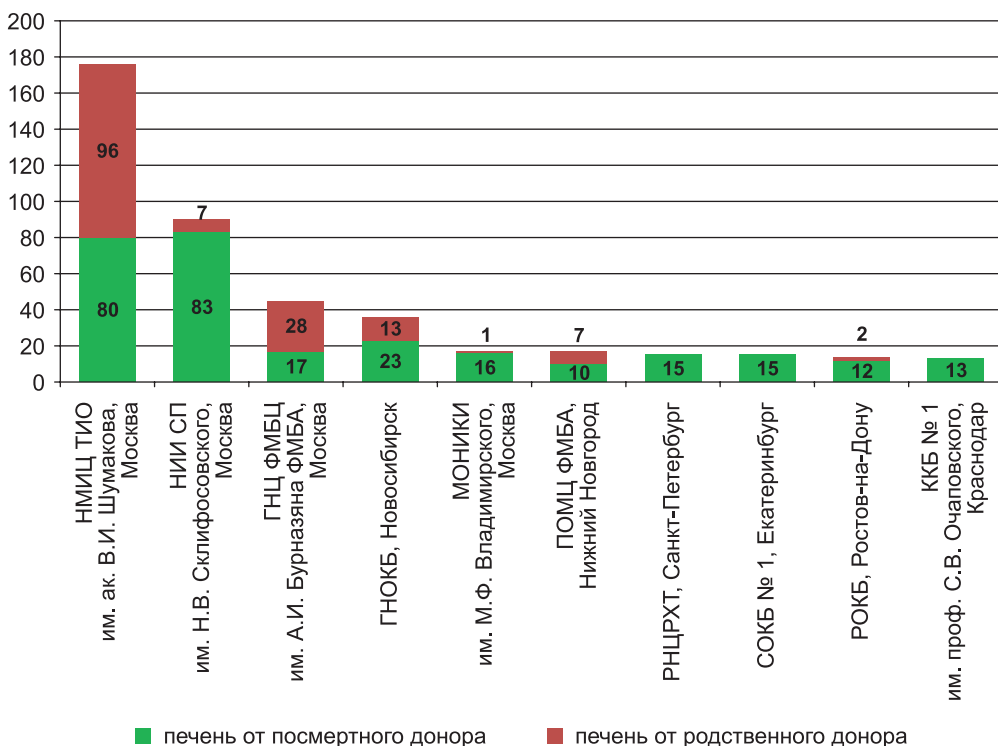


Рис. 9. Медицинские организации – лидеры по числу трансплантаций печени

В 2018 г. 4 центра трансплантации выполнили 20 и более пересадок печени каждый: НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (176), НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (90), ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (45), ГНОКБ (36).

Родственные трансплантации печени осуществлялись в 9 центрах, доля трансплантаций от живых родственных доноров составила 164 (32,5%). В 2017 г. было 11 центров, которые выполнили 131 родственную пересадку печени (29,9%).

В 2018 г. всего было выполнено 133 пересадки печени детям (в основном раннего возраста); в 2016 г. – 106, +25,5%. Трансплантации печени детям выполнялись в 3 центрах: в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова (123), в РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского (7) и в ГНОКБ (3), рис. 10.

Трансплантации поджелудочной железы в 2018 г. осуществлялись в 6 центрах трансплантации, всего было сделано 17 пересадок поджелудочной железы (в 2017 г. – 6), из них 16 вместе с почкой.

Число экстраренальных трансплантаций в 2018 г. составило 832, или 37,9% от общего числа трансплантаций 2193 (в 2017 – 721, или 38,0% от 1896). Вклад центров трансплантации Москвы и Московской области в

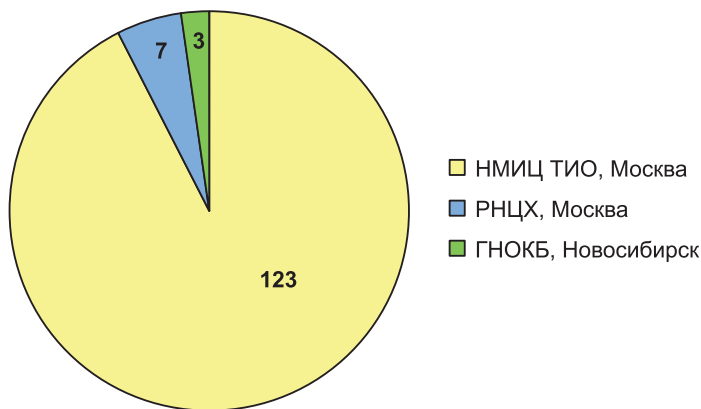


Рис. 10. Трансплантация печени детям в 2018 году

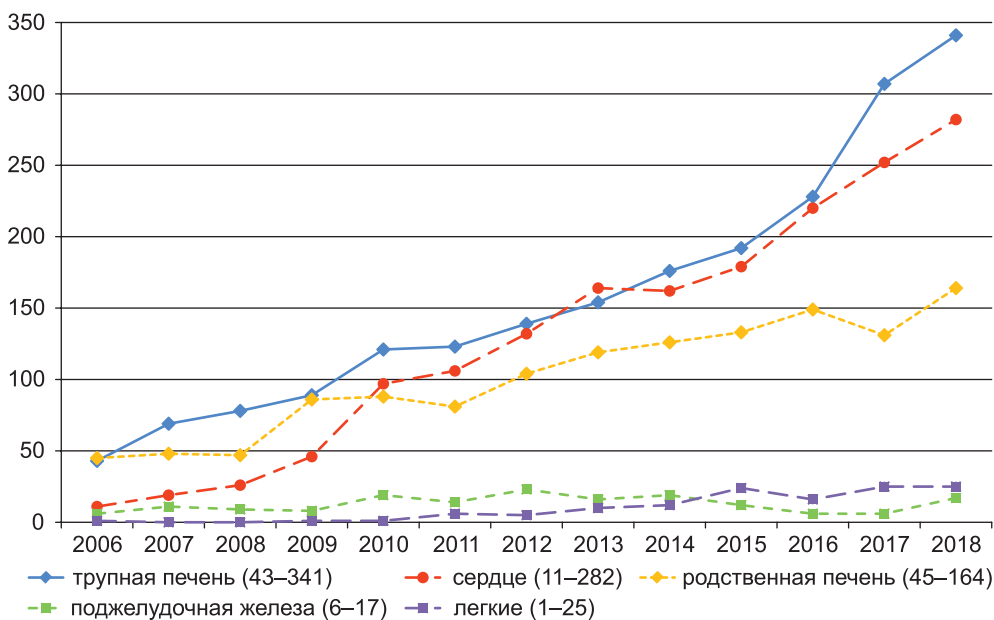


Рис. 11. Трансплантация экстрауренальных органов в 2006–2018 гг.

трансплантацию экстрауренальных органов остается определяющим и в 2018 г. составил 593 пересадок (71,3%); в 2017 г. – 514 (71,3%).

За период наблюдения с 2006 г. число трансплантаций экстрауренальных органов в РФ увеличилось на 723 (в 7,8 раза), рис. 11. Доля экстрауренальных трансплантаций от общего числа трансплантаций увеличилась при этом на 22,0%.

В табл. 11 представлены данные о динамике числа трансплантаций органов в РФ за 2006–2018 гг.

Таблица 11

Трансплантация органов в России в период 2006–2018 гг.

№ пп.	Орган	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
		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	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	Абс. число	Изменение за год
1	Почка всего,	556	+110	782	+116	830	+48	1037	+207	975	-62	941	-34	935	-6	1026	+91	945	-81	1084	+139	1175	+91	1361	+186	1361	+186
2	в том числе трупная	417	+110	637	+110	666	+29	867	+201	796	-71	746	-50	747	+1	836	+89	755	-81	852	+97	974	+122	1161	+187	1161	+187
3	от живого родственного донора	139	0	145	+6	156	+11	170	+14	179	+9	195	+16	188	-7	190	+2	190	0	232	+42	201	-31	200	-1	200	-1
4	Печень всего,	88	+29	125	+8	175	+50	209	+34	204	-5	243	+39	272	+29	302	+30	325	+23	378	+53	438	+60	505	+67	505	+67
5	в том числе трупная	43	+26	78	+9	89	+11	121	+32	123	+2	139	+16	154	+15	176	+22	192	+16	229	+37	307	+78	341	+34	341	+34
6	от живого родственного донора	45	+3	47	-1	86	+39	88	+2	81	-7	104	+23	119	+15	126	+7	133	+7	149	+16	131	-18	164	+33	164	+33
7	Сердце	11	+8	26	+7	46	+20	97	+51	106	+9	132	+26	164	+32	162	-2	179	+17	220	+41	252	32	282	+30	282	+30
8	Поджелудочная железа	6	+5	9	-2	8	-1	19	+11	14	-5	23	+9	14	-9	19	+5	12	-7	6	-6	6	0	17	+11	17	+11
9	Легкие	1	0	0	0	1	+1	1	0	6	+5	5	-1	10	+5	12	+2	14	+2	16	+2	25	+9	25	0	25	0
10	Комплекс «сердце-легкие»									2	+2	2	0	1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	3	+3	3	+3
11	Тонкая кишка													1	+1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	662	+151	942	+129	1060	+118	1363	+303	1307	-56	1345	+38	1400	+55	1522	+122	1485	-37	1704	+219	1896	+192	2193	+297	2193	+297

Таблица 12

Число пациентов с трансплантированными органами в РФ в 2013–2018 гг.

Код МКБ-Х	Число пациентов в регистре, чел.											
	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.		2018 г.	
	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)	абс.	изм. (%)
Z94.0 Наличие трансплантированной почки	6651	12,8	7502	12,8	8164	8,8	9063	11,0	9658	6,6	10 851	12,4
Z94.1 Наличие трансплантированного сердца	416	25,0	520	22,9	639	33,3	803	25,7	952	18,6	1164	22,3
Z94.2 Наличие трансплантированного легкого	2	50,0	3	17,3	4	40,0	5	25,0	8	60,0	28	250,0
Z94.4 Наличие трансплантированной печени	1150	22,3	1406	17,3	1649	17,3	1948	18,1	2152	10,5	2632	22,3
Z94.8 Наличие других трансплантированных органов и тканей (костного мозга, кишечника, поджелудочной железы)	334	39,8	467	40,0	654	40,0	808	23,5	909	12,5	1135	24,9
ИТОГО	8553	15,7	9898	12,2	11 110	13,7	12 627	8,3	13 679	15,6	15 810	15,6

Пациенты с трансплантированными органами

Сведения о числе пациентов с трансплантированными органами в РФ с 2013 г. по 2018 г. из Федерального регистра Минздрава России (см. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р; Постановление Правительства РФ № 404 от 26.04.2012 г.) представлены в табл. 12.

Согласно данным Федерального регистра, в РФ в 2018 г. было 15 810 пациентов с трансплантированными органами (107,6 на млн населения); из них после трансплантации почки 10 851 (73,9 на млн), после трансплантации печени 2632 (17,9 на млн), после трансплантации сердца 1164 (7,9 на млн).

С 2013 г. (за 6 лет) число пациентов с трансплантированными органами в РФ увеличилось на 7257 (84,8%).

Заключение

Итоги 2018 года демонстрируют многолетнюю тенденцию увеличения числа трансплантаций органов в России на 10–15% в год. За прошедший год в России впервые было выполнено более 2000 пересадок органов (2193).

Помимо числа трансплантаций органов имеющаяся тенденция характеризуется:

- расширением географии центров трансплантации;
- увеличением числа центров трансплантации и их трансплантационной активности (в 2006 г. – 21 пересадка в расчете на 1 центр, в 2018 г. – 38);
- повышением эффективности донорских программ (доля диагнозов «смерть мозга», доля мультиорганных изъятий, среднее число органов, изъятых от одного донора);
- внедрением технологий экстраренальных трансплантаций в регионах;
- увеличением числа пациентов в листах ожидания;
- снижением смертности пациентов в листах ожидания;
- увеличением числа пациентов с трансплантированными органами, нуждающихся в диспансерном наблюдении и лечении.

Потребность в трансплантации органов в России по-прежнему превышает объемы трансплантологической помощи. Число пациентов в листах ожидания трансплантации органов в 2018 году превысило 9000 человек и продолжает расти. Указанная тенденция требует отдельного внимания к вопросу организации надлежащего медицинского обеспечения пациентов, находящихся в листах ожидания трансплантации органов, включая утверждение для таких моделей пациентов самостоятельных тарифов в системе обязательного медицинского страхования.

Дефицит донорских органов в стране по-прежнему носит искусственный характер, обусловленный отсутствием или недостаточной организацией в регионах медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации. В связи с этим остается актуальным вопрос ответственности (безответственности) руководителей регионов, регионального здравоохранения и медицинских организаций за организацию медицинской деятельности, связанной с донорством органов в целях трансплантации.

Фундаментальным фактором, определяющим объем трансплантологической помощи населению, остается государственное финансирование, а также его источники и механизмы доведения средств до медицинских организаций, участвующих в донорстве и трансплантации органов. Одним из подходов к повышению доступности медицинской помощи по трансплантации почки, например, может быть ее погружение в базовую программу обязательного медицинского страхования с сохранением норматива финансовых затрат. Таким образом, государством будут созданы равные условия финансирования разных видов заместительной почечной терапии, а пациенты смогут выбирать тот вид лечения, который представляется им предпочтительным, более эффективным и безопасным.

В 2018 году трансплантационная активность центров широко варьировала. Вместе с тем гарантировать качество и безопасность трансплантаций органов смогут лишь те медицинские организации, где такие высокотехнологичные операции выполняются регулярно. НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова рекомендует регионам и медицинским организациям оптимизировать трансплантационные программы таким образом, чтобы число центров трансплантации не было избыточным, определялось потребностью, донорским, кадровым и финансовым обеспечением, а также обеспечивало бы приемлемый уровень трансплантационной активности (не менее 30–40 пересадок органов в год).

Эффективность трансплантации органов как метода лечения раскрывается в полной мере лишь в том случае, когда обеспечивается длительная выживаемость и функционирование трансплантатов. Поэтому с увеличением числа пациентов с трансплантированными органами в России (почти 16 000 человек) регионам, главным внештатным специалистам и медицинским организациям следует уделять особое внимание надлежащей организации их медицинского и лекарственного обеспечения, руководствуясь порядками, стандартами оказания медицинской помощи и национальными клиническими рекомендациями по профилю «трансплантация».

В 2019 году НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова продолжает выполнять функции национального медицинского исследовательского центра по профилю «трансплантация», а именно осуществлять организационно-

методическое руководство, включая выездные «аудиты» в регионы и дистанционные консультации с применением телемедицинских технологий, проводить мониторинги, аналитическую работу и обучать специалистов.

Список литературы

1. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 года // Трансплантология 2009: итоги и перспективы / Под ред. С.В. Готье. – Вып. I. – М.–Тверь: Триада, 2010. – С. 8–20.
2. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. // Трансплантология: итоги и перспективы. Том II. 2010 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2011. – С. 18–32.
3. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 году (IV сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том III. 2011 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2012. – С. 14–37.
4. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году (V сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2013. – С. 8–28.
5. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2014. – С. 32–57.
6. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2015. – С. 44–75.
7. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году (VIII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том VII. 2015 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2016. – С. 38–71.
8. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году (IX сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том VIII. 2016 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2017. – С. 33–66.
9. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году (X сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2018. – С. 26–63.
10. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) // Трансплантология: итоги и перспективы. Том IV. 2012 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2013. – С. 30–40.

IV. ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕДУРЫ АККРЕДИТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Великий Д.А.

Развитие клинической трансплантологии, достигнутые успехи в длительном выживании и реабилитации пациентов с трансплантированными органами требуют совершенствования подготовки медицинских специалистов, причем не только в области донорства и трансплантации органов и тканей человека, но и в смежных областях.

На основании Федерального закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в редакции от 06.03.2019 г.) право на осуществление медицинской деятельности в Российской Федерации имеют лица, получившие медицинское или иное образование в Российской Федерации в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами и имеющие свидетельство об аккредитации специалиста. Переход к процедуре аккредитации специалистов планируется осуществлять поэтапно с 1 января 2016 года по 31 декабря 2025 года включительно. При этом сертификаты специалиста, выданные медицинским и фармацевтическим работникам до 1 января 2021 года, будут действовать до истечения указанного в них срока.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 334н от 2 июня 2016 г. «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» (в редакции от 26.04.2018 г.) под аккредитацией специалиста понимают процедуру определения соответствия лица, получившего медицинское, фармацевтическое или иное образование, требованиям к осуществлению медицинской деятельности по определенной медицинской специальности либо фармацевтической деятельности. Аккредитация специалиста проводится аккредитационной комиссией по окончании освоения лицом профессиональных образовательных программ медицинского образования или фармацевтического образования не реже одного раза в пять лет.

Аккредитация специалиста проводится в отношении:

- лиц, завершивших освоение основных образовательных программ высшего медицинского образования, высшего фармацевтического образования, среднего медицинского образования, среднего фармацевтического образования, иного образования, имеющих доку-

менты об образовании и(или) о квалификации (первичная аккредитация);

- лиц, завершивших освоение программ подготовки кадров высшей квалификации и дополнительных профессиональных программ (профессиональная переподготовка), а также лиц, получивших образование на территории иностранного государства (первичная специализированная аккредитация);
- лиц, завершивших освоение профессиональных образовательных программ медицинского образования и фармацевтического образования, обеспечивающих непрерывное совершенствование профессиональных знаний и навыков в течение всей жизни, а также постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации (периодическая аккредитация).

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1043н от 22 декабря 2017 г. «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов» (в редакции от 21.12.2018 г.) регламентирует этапы внедрения процедуры аккредитации.

С 1 февраля 2018 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие высшее образование по основным образовательным программам «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень специалитета) и имеющие документы об образовании и(или) о квалификации, образцы которых устанавливаются федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере образования;
- лица, получившие после 1 января 2018 года среднее профессиональное образование в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами в области образования «Здравоохранение и медицинские науки».

С 1 января 2019 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие после 1 января 2019 года высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень ординатуры), требования к результатам освоения основных образовательных программ профессионального образования в части профессиональной компетенции которых сформированы на

основе соответствующих профессиональных стандартов (при наличии) по специальностям: «неврология», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «онкология», «педиатрия», «терапия»;

- лица, получившие после 1 января 2019 года дополнительное профессиональное образование по программам профессиональной переподготовки, разработанным на основании установленных квалификационных требований, профессиональных стандартов и требований соответствующих федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования (уровень ординатуры) к результатам освоения образовательных программ по специальностям: «неврология», «кардиология», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «онкология», «педиатрия», «терапия».

С 1 января 2020 года аккредитации подлежат:

- лица, получившие после 1 января 2020 года медицинское и фармацевтическое образование в иностранных государствах;
- лица, получившие после 1 января 2020 года иное высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами, требования к результатам освоения основных образовательных программ профессионального образования в части профессиональной компетенции которых сформированы на основе соответствующих профессиональных стандартов;
- лица, получившие после 1 января 2020 года высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами в области образования «Здравоохранение и медицинские науки» (уровень бакалавриата, уровень магистратуры, уровень ординатуры);
- лица, получившие после 1 января 2020 года дополнительное профессиональное образование по программам профессиональной переподготовки, разработанным на основании установленных квалификационных требований, профессиональных стандартов и требований соответствующих федеральных государственных образовательных стандартов среднего профессионального и(или) высшего образования к результатам освоения образовательных программ.

С 1 января 2021 года аккредитации подлежат:

- иные лица, не прошедшие процедуру аккредитации специалистов.

Аккредитация специалиста проводится путем последовательного прохождения аккредитуемым ее этапов. Первичная аккредитация и первичная специализированная аккредитация включают следующие этапы:

- тестирование;
- оценка практических навыков (умений) в смоделированных условиях;
- решение ситуационных задач (для лиц, имеющих высшее медицинское или высшее фармацевтическое образование).

Периодическая аккредитация включает в себя следующие этапы:

- оценка портфолио;
- тестирование.

Тестирование – первый этап аккредитации специалиста – проводится с использованием тестовых заданий, комплектуемых для каждого аккредитуемого автоматически с использованием информационных систем путем выбора 60 тестовых заданий из единой базы оценочных средств.

Оценка практических навыков (умений) в смоделированных условиях, в том числе с использованием симуляционного оборудования (тренажеров и(или) манекенов) и(или) привлечением стандартизированных пациентов, проводится путем оценивания правильности и последовательности выполнения аккредитуемым не менее 5 практических заданий в виде станций объективного структурированного клинического экзамена.

Третий этап аккредитации специалиста – решение ситуационных задач – для лиц, имеющих высшее медицинское или высшее фармацевтическое образование, – проводится путем заслушивания членами аккредитационной подкомиссии ответов на три ситуационные задачи, в каждой из которых содержится по 5 вопросов. На подготовку к ответу отводится не более 60 минут. Комплектование набора ситуационных задач для каждого лица осуществляется программным обеспечением автоматически из единой базы оценочных средств.

При проведении процедуры аккредитации в помещениях, предоставляемых образовательными и(или) научными организациями, должна быть обеспечена техническая возможность записи видеозаписи и аудиосигнала, при этом качество видеозаписи и расположение технических средств записи видеозаписи и аудиосигнала должны обеспечивать возможность обзора всего помещения и манипуляций, производимых аккредитуемым, а запись аудиосигнала должна содержать речь аккредитуемого.

Аккредитуемый, чей результат прохождения каждого этапа аккредитации специалиста оценивается как «сдано», признается аккредитационной комиссией прошедшим аккредитацию специалиста. Сведения о лицах, признанных прошедшими аккредитацию специалиста, вносятся ответственным секретарем аккредитационной комиссии в Федеральный регистр медицинских работников.

Таким образом, аккредитация специалиста является объективной и персонифицированной процедурой, проводимой в целях определения соответствия квалификации лица, получившего медицинское или фар-

мацевтическое образование, требованиям к квалификации медицинского/фармацевтического работника в соответствии с профессиональными стандартами для самостоятельного осуществления медицинской или фармацевтической деятельности. Аккредитация медицинских работников должна стать постоянной формой медицинского образования с внедрением допуска к определенным видам врачебной помощи на базе клинических протоколов.

Подготовка научных и медицинских кадров в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

В связи с увеличением количества трансплантологических центров в нашей стране подготовка научных и медицинских кадров продолжает оставаться одним из приоритетных направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Центр имени академика В.И. Шумакова в качестве Национального медицинского исследовательского центра осуществляет организационно-методическое руководство организациями по профилю медицинской помощи «трансплантация», в том числе в области подготовки медицинских кадров.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России является ведущим научно-исследовательским медицинским учреждением, успешно развивающим одно из приоритетных направлений в современной хирургической науке – трансплантологию. В Центре осуществляются все виды трансплантации органов пациентам от 3 месяцев до старшего возраста, проводятся все виды кардиохирургических вмешательств. Учреждение оснащено новейшим высокотехнологичным оборудованием, на котором работают высококвалифицированные научные кадры и медицинские специалисты – доктора наук, осуществляющие подготовку врачей и научных работников для регионов Российской Федерации.

В соответствии с лицензией на осуществление образовательной деятельности № 2643 от 21.09.2017 г. и свидетельством о государственной аккредитации № 2691 от 23.10.2017 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России активно реализуются образовательные программы высшего образования – программы ординатуры и программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре. Ежегодно в Центре проходят подготовку более 40 ординаторов по следующим специальностям:

- 31.08.02 «Анестезиология-реаниматология»;
- 31.08.05 «Клиническая лабораторная диагностика»;
- 31.08.12 «Функциональная диагностика»;
- 31.08.36 «Кардиология»;

31.08.63 «Сердечно-сосудистая хирургия»;

31.08.67 «Хирургия».

Обучение в аспирантуре осуществляется по направлению подготовки 31.00.00 «Клиническая медицина» в рамках научных специальностей: 14.01.24 «Трансплантология и искусственные органы» и 14.01.26 «Сердечно-сосудистая хирургия». Специалисты, прошедшие обучение по программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре, успешно защищают диссертационные работы.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 567н от 31 октября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и(или) тканей человека)», а также в связи с отсутствием отдельной специальности по трансплантологии допуск к осуществлению медицинской деятельности по профилю «трансплантация» имеют специалисты, прошедшие дополнительную подготовку по вопросам трансплантации органов и(или) тканей человека.

ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России осуществляет подготовку специалистов по дополнительным профессиональным программам на следующих циклах повышения квалификации:

- Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.
- Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия.
- Донорство в клинической трансплантологии.
- Клиническая трансплантация печени.
- Клиническая трансплантация печени у детей.
- Клиническая трансплантация почки.
- Клиническая трансплантация сердца.
- Особенности функциональной диагностики трансплантированного сердца.
- Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
- Основы трансплантологии и искусственных органов.
- Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
- Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
- Деятельность операционной медицинской сестры в клинической трансплантологии.

**V. КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ
ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ,
ВЫПОЛНЕННЫХ В НМИЦ ТИО
ИМ. АК. В.И. ШУМАКОВА
В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО
ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ
НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
И РАЗРАБОТОК ЗА 2018 г.**

КРАТКИЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТ, ВЫПОЛНЕННЫХ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАДАНИЯ НА ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК ЗА 2018 г.

Шевченко О.П., Стаханова Е.А.

В 2018 году по государственному заданию выполнялись 8 научно-исследовательских работ.

Приоритетные направления исследований и разработок:

- разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов;
- исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения;
- исследования и разработки в области регенеративной медицины, нано- и клеточных технологий, создания биоискусственных органов.

Научные платформы: инвазивные технологии, регенеративная медицина (утвержденные приказом Минздрава России от 30.04.2013 г. № 281).

По результатам работ опубликовано 62 научные статьи в журналах с импакт-фактором $>0,3$, из них 12 – в зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором (до 53,254). Достигнутые результаты существенно превышают плановые показатели (в соответствии с госзаданием должно быть опубликовано 11 статей).

Подано на рассмотрение в ФИПС 8 заявок на объекты интеллектуальной собственности (патенты на изобретения); получено 8 положительных решений и 8 патентов РФ на изобретение, одно свидетельство на программу для ЭВМ. Созданы и охраняются в форме ноу-хау 4 результата интеллектуальной деятельности:

- созданы экспериментальные образцы принципиально нового, канального, насоса для экстракорпоральной поддержки кровообращения;
- разработана технология децеллюляризации хряща человека и свиньи;
- разработан метод адаптивного переноса мононуклеарных клеток костного мозга (ККМ) и общей РНК из ККМ;

- разработана технология формирования методом электроспиннинга композитных биополимерных трубчатых каркасов;
- разработаны методики трехмерного анализа биоматериалов.

I. Разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов

Выполнение НИР было направлено на решение ключевых вопросов трансплантологии: увеличение продолжительности и улучшение качества жизни реципиентов солидных органов; разработку и усовершенствование методов прогнозирования, диагностики, лечения осложнений у пациентов до и после трансплантации солидных органов.

Основная научная проблема – разработка инновационных научно-технологических и организационных решений по повышению эффективности трансплантации жизненно важных органов; **основная цель** – создание условий для внедрения инновационных разработок в клиническую практику.

Ниже представлены наиболее значимые результаты.

По теме: «Разработка путей повышения эффективности трансплантации легких как радикального метода лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых и детей»

Проведен теоретический анализ проблемы лечения терминальных стадий хронических респираторных заболеваний у взрослых путем трансплантации легких – единственного метода радикального лечения этих тяжелых необратимых заболеваний.

Проведен анализ собственного опыта выполнения двусторонней последовательной трансплантации легких (ТЛ) у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (ПЛАГ) ($n = 8$) в период с 2014-го по октябрь 2018 г. У 7 из 8 реципиентов ТЛ осуществляли в условиях периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА ЭКМО). В послеоперационном периоде первичная дисфункция 3-й степени по классификации ISHLT развилась у двоих (25,0%) из 8 реципиентов, что повлекло необходимость применения ВА ЭКМО у этих пациентов в течение 6 и 7 суток соответственно. У других шести (75,0%) реципиентов проявления ранней дисфункции трансплантированных легких носили менее напряженный характер (2-я степень по классификации ISHLT), и продолжительность послеоперационной ВА ЭКМО составила 3 суток. Анализ собственного опыта показал, что трансплантация легких является эффективной лечебной мерой у пациентов с ПЛАГ, с показателями госпитальной, годичной и трехлетней выживаемости соответственно 87,5; 75,0 и 75,0%.

По результатам проведенных исследований опубликованы 2 статьи в рейтинговых рецензируемых российских журналах, глава в учебнике.

По теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей»

Выявлена и охарактеризована гетерогенность патологии трансплантата почки по морфологической структуре в зависимости от срока после операции. Использование результатов позволит совершенствовать тактику ведения реципиентов почки и пролонгировать функцию трансплантата.

Разработан протокол лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени, доказана эффективность и безопасность применения современной безинтерфероновой противовирусной терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия. Использование результатов позволит улучшить качество и продолжительность жизни реципиентов печени.

Разработана клиническая стратегия (критерии отбора пациентов, алгоритм операции) трансплантации поджелудочной железы и почки у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной стадией диабетической нефропатии, и доказана ее эффективность.

Доказана эффективность лапароскопической билатеральной нефрэктомии в качестве этапа подготовки к трансплантации почки в сравнении с открытой билатеральной нефрэктомией: сокращение сроков госпитализации, уменьшение риска развития послеоперационных осложнений.

Разработана тактика малоинвазивного хирургического вмешательства с целью реконструкции мочевыводящей системы после почечного аллотрансплантата на трех уровнях (в области лоханки, на протяжении мочеточника, в области уретероцистоанастомоза).

По теме исследования опубликовано 29 научных работ, из них 20 статей в рейтинговых рецензируемых российских, 3 – в зарубежных журналах; защищены одна кандидатская и одна докторская диссертации.

По теме: «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов»

В 2018 году число выполненных в НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова трансплантаций сердца (ТС) превысило 1000.

Разработаны и внедрены в практику критерии пригодности для трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше. Доказана доступность и эффективность выполнения трансплантации сердца, в связи с экстренностью показаний, от доноров с низкой (менее 40%) фракцией изгнания левого желудочка; гипертрофией миокарда левого желудочка. Результаты исследований позволяют расширить возможности оказания высокотехнологичной помощи пациентам с терминальной стадией сердечной недостаточности за счет увеличения числа трансплантаций сердца и уменьшения смертности пациентов в листе ожидания.

Усовершенствована адьювантная медикаментозная терапия реципиентов сердца. Получены доказательства позитивного влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) на ремоделирование миокарда левого желудочка трансплантированного сердца, на основании которых обосновано использование иАПФ в качестве дополнительной медикаментозной терапии как метода профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий. Доказано улучшение выживаемости реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации на фоне приема иАПФ. Результаты исследований позволяют увеличить эффективность высокотехнологичной помощи за счет увеличения продолжительности и улучшения качества жизни реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.

Усовершенствована хирургическая тактика имплантации аппарата вспомогательного кровообращения носимого (АВК-Н) в качестве моста к трансплантации сердца пациентам с терминальной сердечной недостаточностью, как находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, так и имеющим временные противопоказания к ее выполнению. Оптимизирована техника хирургического пособия, направленного на создание условий, противодействующих развитию спаечного процесса в перикарде после имплантации насоса. Использование результатов позволит снизить количество хирургических осложнений у пациентов с имплантированным АВК-Н и улучшить результаты трансплантации сердца.

В процессе разработки, апробации и валидации неинвазивных лабораторных методов для диагностики отторжения у реципиентов сердца установлено, что совместное определение уровней двух биомаркеров – галектина-3 и ST2 – позволяет эффективно выявлять пациентов с низкой вероятностью острого клеточного отторжения. Использование результатов позволит сократить число инвазивных диагностических вмешательств у реципиентов сердца, тем самым снизить риск осложнений, повысить качество и продолжительность жизни реципиентов сердца.

По теме исследования опубликовано 45 научных работ, из них 21 статья в рейтинговых рецензируемых российских, одна – в зарубежных журналах; 5 глав в книгах; защищены 8 кандидатских диссертаций.

II. Исследования и разработки в области создания искусственных органов: систем вспомогательного кровообращения

Основная научная проблема – разработка принципов проектирования центробежных канальных насосов для механической поддержки кровообращения.

По теме: «Разработка канальных центробежных насосов для кратковременной и длительной механической поддержки кровообращения»

Разработаны новые методы проектирования центробежных насосов для крови с применением трехмерного математического моделирования; созданы экспериментальные образцы принципиально нового, канального, насоса для экстракорпоральной поддержки кровообращения.

Разработана и реализована новая концепция управления роторными насосами крови для вспомогательного кровообращения и искусственного сердца, основанная на формировании физиологического пульсирующего потока крови.

По теме исследования опубликовано 16 научных работ, из них 7 статей в российских рецензируемых научных журналах, получено 4 патента РФ на изобретение, одно свидетельство на программу ЭВМ.

III. Исследования и разработки в области регенеративной медицины, нано- и клеточных технологий, создания биоискусственных органов

Наиболее значимые результаты, полученные в ходе выполнения четырех тем государственного задания.

По теме: «Создание и экспериментальное исследование биомедицинских клеточно- и тканеинженерных продуктов печени и хряща на основе композитных тканеспецифических резорбируемых матриц»

Оптимизированы методические подходы и технологии получения лабораторных партий лиофилизированных микрочастиц (ЛМ, размером от 30 до 250 мкм) децеллюляризированной печени человека и суставного хряща свиньи, не содержащих следовых количеств ДНК. Выявленные биосовместимые (по гемолизу и цитотоксичности) свойства ЛМ и способность ЛМ поддерживать адгезию и пролиферацию клеток доказали возможность их применения при создании композитных тканеспецифических резорбируемых матриц. Разработана лабораторная технология

формирования композитных тканеспецифических резорбируемых матриц на основе мелкодисперсных частиц из децеллюляризованных печени и хряща (фракция 100–250 мкм) в комбинации с биополимерными микрогетерогенными коллагенсодержащими гелями различной вязкости. Доказана эффективность разработанного проточного биореактора, способного обеспечить условия для одновременного культивирования нескольких клеточно-инженерных конструкций при минимально возможном расходе культуральной среды и постоянном контроле состояния культивируемых объектов.

По результатам проведенных исследований опубликовано 15 научных работ, из них 5 статей в российских рецензируемых, 2 – в зарубежных научных журналах.

По теме: «Создание и исследование экспериментальных моделей молекулярно-инженерной конструкции для регенерации поврежденных органов и тканей»

Целью проекта является доказательство на примере печени возможности использования молекулярно-инженерных конструкций сигнальных молекул для стимуляции/регуляции регенерационных процессов в поврежденных органах. На основе анализа научной и патентной литературы было сделано заключение, что переносчиками регенерационных сигналов, осуществляемых клетками костного мозга (ККМ), выступают различные классы общей РНК. Отработан протокол выделения и количественного определения общей РНК из мононуклеарной фракции ККМ. На здоровых крысах методом адоптивного переноса мононуклеарных ККМ и общей РНК, выделенной из таких же клеток крыс-доноров через 12 часов после выполнения им частичной (70–75%) гепатэктомии, показано, что через 48 ч после внутрибрюшинного введения общая РНК вызывала усиление митотической и пролиферативной активности гепатоцитов у здоровых интактных крыс. На модели острой печеночной недостаточности, получаемой путем субтотальной резекции печени, доказано, что общая РНК из мононуклеарных фракций ККМ в дозе 30 мкг/100 г веса животного более интенсивно индуцирует восстановительные процессы в остатке резецированной печени, чем мононуклеарные клетки, использованные в дозе $2,5 \times 10^6$ клеток, рассчитанной на одно животное. Полученные результаты доказывают, что общая РНК может служить переносчиком адресных регенерационных сигналов по тканезависимому механизму.

По результатам проведенных исследований опубликованы 4 научные работы, из них 1 статья в российском рецензируемом научном журнале, получено 3 патента РФ на изобретение.

По теме: «Разработка и исследование биополимерных трубчатых каркасов для создания тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра»

Разработана технология формирования методом электроспиннинга на установке NANON-01A из двухкомпонентного раствора гидрофобного сополимера поли(оксибутират-ко-валерата) (П(ОБ-ОВ)) и гидрофильного биополимера желатина композитных пористых трубчатых биополимерных матрикс (КПТБ-матрикс) с внутренним диаметром 3,0 мм, 4,0 мм и 5,0 мм, предназначенных для создания тканеинженерных конструкций кровеносных сосудов малого диаметра с регулируемой скоростью резорбции. На образцах КПТБ-матрикса диаметром 4 мм, изготовленных на основе композиции П(ОБ-ОВ) : желатин в соотношениях 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2, состоящих из однородно упорядоченных волокон диаметром порядка ~1,0 мкм, изучено влияние гидрофобной и гидрофильной составляющих и времени обработки в парах глутарового альдегида (ГА) на резорбтивные, физико-механические и цитотоксические свойства КПТБ матрикса. Доказано, что наиболее близким к характеристикам кровеносного сосуда того же диаметра – упорядоченной относительно структуры поверхности, модуля Юнга и скорости резорбции – является матрикс, полученный из раствора П(ОБ-ОВ) и желатина, взятых в соотношении 1 : 2 и сшитых обработкой в парах ГА в течение 48 часов. Установлено, что умеренная цитотоксичность стабилизированных ГА-матрикс может быть нейтрализована обработкой раствором, содержащим набор аминокислот. Разработана технология модифицирования образцов КПТБ-матрикса посредством формирования двухслойного покрытия, имитирующего биологические и функциональные свойства кровеносных сосудов малого диаметра, на основе ковалентно иммобилизованного гепарина и лизата тромбоцитов. Показано, что модифицирующее покрытие стимулирует процессы адгезии и пролиферации мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч) на поверхности пленочных образцов матрикс и в то же время нейтрализует цитотоксичность.

По результатам проведенных исследований опубликовано 10 научных работ, из них 6 статей в российских рецензируемых, 2 – в зарубежных научных журналах.

По теме: «Разработка технологии флуоресцентной сканирующей оптически-зондовой нанотомографии для высокоразрешающего корреляционного анализа структуры биоматериалов»

Разработаны методики пробоподготовки биodeградируемых скаффолдов на основе фиброина шелка для трехмерного анализа при помощи метода сканирующей оптически-зондовой нанотомографии. Выполнен трехмерный коррелятивный анализ распределения флуоресцентных

маркеров и микро- и наноструктуры биodeградируемых скаффолдов, полученных методом электроспиннинга, в результате которого выявлена гранулярная наноструктура фиброина в объеме волокон, с размером глобулярных наногранул в диапазоне 10–30 нм; были определены такие важные параметры трехмерной морфологии скаффолда, как его объемная пористость, составившая 81,3%, и отношение поверхности к объему, равное $37,2 \text{ мкм}^{-1}$. Выполнен трехмерный коррелятивный анализ распределения флуоресцентных маркеров и микро- и наноструктуры пористых биodeградируемых композитных скаффолдов на основе фиброина шелка, содержащих микрочастицы децеллюляризованной печени человека. Анализ с помощью сканирующей зондовой микроскопии стенки пористого скаффолда на основе фиброина шелка позволил идентифицировать его наногранулированную структуру. Произведена трехмерная реконструкция биodeградируемых композитных скаффолдов для визуализации трехмерного распределения микрочастиц децеллюляризованной печени человека, что позволило охарактеризовать особенности морфологии микрочастиц внеклеточного матрикса в объеме скаффолдов.

По результатам проведенных исследований опубликовано 4 научные статьи, из них 3 – в зарубежных научных журналах, монография, получен патент РФ на изобретение.

**VI. РЕЗУЛЬТАТЫ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ
«НМИЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА
В.И. ШУМАКОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

Патенты и свидетельства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, полученные в 2018 году

Номер патента, свидетельства	Название
2650209	Способ коррекции печеночной недостаточности в эксперименте
26534289	Способ получения биodeградируемых скаффолдов на основе тканей из натурального шелка
2655528	Способ лечения печеночной недостаточности
2655761	Применение суммарной рибонуклеиновой кислоты (РНК) из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга млекопитающего в качестве средства для коррекции печеночной недостаточности
2665179	Искусственное сердце
2665178	Устройство и способ управления потоком крови роторных насосов
2665180	Устройство и способ управления потоком крови в аппаратах сердечно-легочного обхода
2669985	Устройство для перекачивания крови
2018615852	Программа для ЭВМ «Модель взаимодействия сердечно-сосудистой системы с насосами вспомогательного кровообращения»

Положительные решения о выдаче патента на изобретение, полученные в 2018 году

Номер заявки	Название
2017138865	Способ исследования трехмерных структур посредством сканирующей оптической зондовой нанотомографии
2017136882	Тканеспецифический матрикс для тканевой инженерии паренхиматозного органа и способ его получения

Международная патентная заявка, вошедшая в международные информационные базы

Номер и дата международной заявки	Название	Номер и дата международной публикации
PCT/RU2016/000788 16.11.2016	Способ исследования трехмерных структур посредством сканирующей оптической зондовой нанотомографии	WO 2018/093282 24/05/2018

Международная патентная заявка, поданная в 2018 году

Номер и дата международной заявки	Название
PCT/RU2018/000514 01.08.2018	Устройство и управление потоком крови роторных насосов в экстракорпоральных и имплантируемых устройствах механической поддержки кровообращения

**VII. КНИГИ И МОНОГРАФИИ,
ОПУБЛИКОВАННЫЕ
В 2018 г. ПО ПРОБЛЕМЕ
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ**

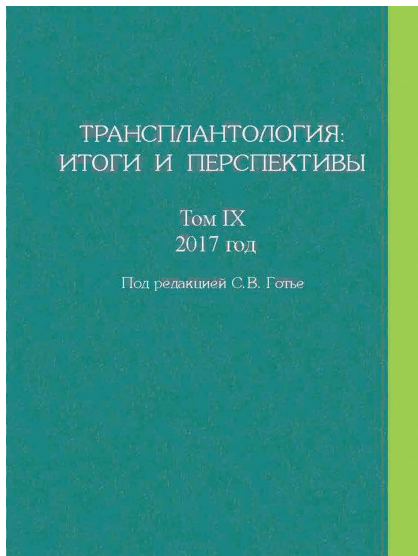


Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. – М.: Лаборатория знаний, 2018. – 319 с.: ил. ISBN 978-5-00101-107-1

Учебник подготовлен коллективом авторов, большинство из которых являются сотрудниками кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Издание составлено с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта и учебного плана, базируется на опыте преподавания этой дисциплины в ведущем медицинском вузе России – Сеченовском университете, а также клиническом и научном опыте ведущего трансплантологического центра нашей страны – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Учебник датирован 2018 годом, хотя стал доступен заинтересованным читателям несколько раньше.

Настоящий учебник будет полезен не только студентам, но также может оказать помощь в обучении молодых специалистов, врачей, аспирантов, так как содержит «под одной обложкой» базовую информацию по основным разделам трансплантологии, искусственным органам, а также регенеративной медицине и созданию биоискусственных органов.



Трансплантология: итоги и перспективы. Том IX. 2017 год / Под ред. С.В. Готье. – М.–Тверь: Триада, 2018. – 392 с.: ил.

ISBN 978-5-94789-839-2

В IX том ежегодного издания включены результаты научных исследований, проведенных в России в 2017 году в области трансплантологии и искусственных органов. Освещены актуальные вопросы и направления деятельности национальных медицинских исследовательских центров, важнейшие события года в этой области – III Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов».

В книге приведены X сообщение регистра Российского трансплантологического общества, аналитические обзоры научной деятельности, библиография статей российских авторов в зарубежных журналах.

Рецензенты:

Шляхто Евгений Владимирович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Стародубов Владимир Иванович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, академик-секретарь отделения медицинских наук РАН.



Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю., Агапов И.И. **Сканирующая зондовая нанотомография**. – М.: Техносфера, 2018. – 184 с.

ISBN 978-5-94836-456-8

Монография посвящена разработанному в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России современному методу исследования трехмерных микро- и наноструктур – сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ), основанной на комбинации сканирующей зондовой микроскопии и ультрамикротомии. В книге проанализированы преимущества и недостатки СЗНТ в сравнении с другими методами анализа ультраструктуры,

представлены результаты исследований трехмерной структуры различных биоматериалов и биологических объектов. Рассмотрены ключевые технические решения разработанных аппаратных комплексов для СЗНТ и криоСЗНТ и особенности их патентования. Книга предназначена для специалистов в области нанотехнологий, микроскопии высокого разрешения, структурной биологии, химии полимеров, науки о материалах и других специальностей.

Рецензенты:

Дебабов Владимир Георгиевич – академик РАН, д. б. н., профессор, научный руководитель ГНЦ РФ ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва;

Белоусов Всеволод Вадимович – д. б. н., руководитель группы биологии активных форм кислорода Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва.

**VIII. ПЕРЕЧЕНЬ ДЕЙСТВУЮЩИХ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ
по защите докторских
и кандидатских диссертаций
по специальности 14.01.24. –
«трансплантология
и искусственные органы»
с указанием диссертационных
работ, защищенных в 2018 г.**

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 208.055.01

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, утвержден приказом Рособнадзора № 1925-1333 от 09.09.2009 г. Полномочия совета подтверждены приказом Министерства образования и науки РФ от 11 апреля 2012 г. № 105/нк:
– медицинские науки;
– биологические науки.

В диссертационном совете Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищены 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, одна диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук, 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и две диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Антонова Лариса Валерьевна

«Биодеградируемые протезы кровеносных сосудов малого диаметра: разработка, модифицирование, экспериментальное исследование»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Научный консультант: академик РАН, д. м. н., профессор Барбараш Л.С.

Арзуманов Сергей Викторович

«Роль трансплантации поджелудочной железы в лечении терминальной стадии диабетической нефропатии»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный консультант: академик РАН, д. м. н., профессор Готье С.В.

Ефимов Антон Евгеньевич

«Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей методом сканирующей зондовой нанотомографии»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный консультант: д. м. н., профессор Агапов И.И.

Ахмадзай Рахматуллах Лал Мухаммад

«Оценка качества жизни реципиентов донорского сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н. Захаревич В.М.

Гольц Алексей Матвеевич

«Ретрансплантация сердца»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н. Захаревич В.М.

Изотов Дмитрий Александрович

«Чрескожные коронарные вмешательства в лечении трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий трансплантата»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Миронков Б.Л.

Масютин Сергей Александрович

«Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Попцов В.Н.

Мебония Нана Зауровна

«Трансплантация сердца у реципиентов 60 лет и старше»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Попцов В.Н.

Орлов Владислав Игоревич

**«Недостаточность трикуспидального клапана
трансплантированного сердца»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научные руководители:

член-корреспондент РАН, д. м. н. Шевченко А.О.,

д. м. н., профессор Саитгареев Р.Ш.

Умрик Дарья Валентиновна

**«Современная противовирусная терапия возвратной
HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н. Цирульникова О.М.

Устин Станислав Юрьевич

**«Трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда
левого желудочка»**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. м. н., профессор Попцов В.Н.

Фараджов Рашад Асадулла оглы

«Отдаленные результаты трансплантации сердца и факторы, влияющие на выживаемость реципиентов»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.05 – кардиология.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, д. м. н.

Шевченко А.О.

Кулешов Аркадий Павлович

«Разработка и исследование центробежного насоса канального типа»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель: д. б. н., профессор Иткин Г.П.

Лаук-Дубицкий Станислав Евгеньевич

«Комплексная криоконсервация кровеносных сосудов посмертных доноров для создания тканеспецифических матриксов»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Работа выполнена в ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».

Научный руководитель: д. м. н. Астрелина Т.А.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 001.027.02

при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»,

утвержден приказом Рособнадзора № 1925-1805 от 11.09.2009 г.

Полномочия совета подтверждены приказом Министерства образования и науки РФ от 11 апреля 2012 г. № 105/нк:

– медицинские науки.

В диссертационном совете Д 001.027.02 при ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищена одна диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Пышкина Юлия Сергеевна

«Возможности радионуклидной диагностики морфофункционального состояния ренотрансплантата у реципиентов»

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России).

Научные руководители:

д. м. н. Капишников А.В.,

д. м. н., профессор Колсанов А.В.

ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 850.010.02

при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»,
утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 23 сентября 2015 г. № 1136/нк:
– медицинские науки.

В диссертационном совете Д 001.027.02 при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» по специальности **«трансплантология и искусственные органы»** защищены одна диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, одна диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Новрузбеков Мурад Сафтарович

«Трансплантация печени (оперативная техника, диагностика, лечение и профилактика послеоперационных осложнений)»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Научный руководитель: академик РАН, д. м. н., профессор Хубутя М.Ш.

Оспанова Гулбану Кусмановна

«Бактериальные и грибковые осложнения в раннем периоде после трансплантации печени»

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Научные руководители:

академик РАН, д. м. н., профессор Хубутя М.Ш.,
д. м. н. Журавель С.В.

**IX. МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ»,
ЗАЩИЩЕННЫХ В 2018 г.
в диссертационном совете
Д 208.055.01 при ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр
трансплантологии и искусственных
органов имени академика
В.И. Шумакова» Минздрава России**

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПРОТЕЗЫ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА: РАЗРАБОТКА, МОДИФИЦИРОВАНИЕ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Антонова Л.В., Барбараиш Л.С.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности населения во всем мире [Бокерия Л.А. и др., 2015]. Большое количество случаев ишемической болезни сердца, заболеваний периферических кровеносных сосудов, цереброваскулярных заболеваний обуславливает высокую потребность в сосудистых протезах малого диаметра для хирургического лечения данных процессов. На сегодняшний день клиническим стандартом для проведения шунтирующих операций и реконструкции сосудов малого диаметра являются аутологичные кровеносные сосуды. Однако аутологичные вены и артерии далеко не всегда доступны для проведения операций. В свою очередь, синтетические протезы, такие как Dacron или ePTFE, которые успешно используют для протезирования сосудов большого и среднего диаметра (>6 мм), демонстрируют низкую проходимость при диаметре меньше 5 мм вследствие тромбоза и гиперплазии неоинтимы. Данные проблемы обусловлены низкой скоростью кровотока в сосудах малого диаметра и низкой тромборезистентностью синтетических сосудистых протезов [Desai M. et al., 2011; Tatterton M. et al., 2012]. Еще одним важным недостатком биостабильных синтетических сосудистых протезов является отсутствие способности к адаптивному росту, что зачастую требует повторного хирургического вмешательства, которое часто приводит к неблагоприятным исходам в отдаленном периоде [Palumbo V.D. et al., 2014; Rocco K.A. et al., 2014]. Особую важность это имеет у детей с пороками сердца, которым в силу возрастного роста часто требуется замена сосудистого протеза.

В клинической практике отсутствуют готовые к применению сосудистые протезы малого диаметра, которые могут быть использованы для

проведения шунтирующих операций и замены поврежденных кровеносных сосудов. Решением данной проблемы может стать создание сосуда непосредственно в организме на основе функционально активного биодеградируемого сосудистого графта, обладающего высокой биосовместимостью и способностью к пролонгированной резорбции с возможностью замещения каркаса собственными клетками и тканями пациента, а также возможностью управлять клеточным поведением [Patel H. et al., 2011; Catto V. et al., 2014].

Для регенерации живой ткани каркасы должны иметь структуру, которая действует как шаблон для роста ткани в трех измерениях и стимулирует новый рост в форме, заданной 3D-каркасом. Метод электроспиннинга позволяет изготавливать матрицы из большого разнообразия материалов, формируя каркасы с высоким соотношением площади поверхности к объему, а также вводить биологически активные компоненты в структуру каркасов в процессе их изготовления [Hasan A. et al., 2014; Woods I. et al., 2014]. Функционально активная полимерная поверхность обладает преимуществами по сравнению со многими другими материалами для использования в качестве искусственного внеклеточного матрикса за счет возможности эффективно управлять клеточным поведением [Севастьянов В.И. и др., 2011; Chen L. et al., 2016].

Одной из важных целей при разработке тканеинженерных сосудистых протезов является снижение тромбообразования, в том числе посредством скорейшего воссоздания на внутренней поверхности протезов монослоя эндотелиальных клеток [Morgan B., 2016]. В физиологических условиях эндотелий сосудов обладает высокой тромборезистентностью, продуцируя большое количество биологически активных факторов, которые связаны с гомеостазом, фибринолизом, нарушением сосудистого тонуса, проницаемостью сосудов, синтезом факторов роста [Fadini G.P. et al., 2012]. Сформированный на внутренней поверхности сосудистых протезов непрерывный функционально активный эндотелиальный монослой препятствует запуску тромбообразования и гиперплазии неоинтимы, способен значительно улучшить краткосрочную и долгосрочную проходимость создаваемых конструкций. Образование эндотелиального слоя возможно *in situ* после имплантации протеза в кровоток благодаря привлечению или захвату эндотелиальных прогениторных клеток из кровотока, которые после адгезии на пористой поверхности графта способны пролиферировать и полностью заполнять поверхность, дифференцируясь далее в зрелые эндотелиальные клетки [Lee K.W. et al., 2013].

Эластические волокна и коллаген увеличивают эластичность и комплаентность сосудистой стенки и влияют на функцию гладкомышечных клеток, поэтому формирование данных структур на месте временного трубчатого каркаса также необходимо [Morgan B., 2016]. В итоге достижение правильной организации клеток и белков внеклеточного матрикса

на месте биодеградируемого сосудистого протеза может способствовать получению стабильного, функционального и зрелого кровеносного сосуда.

В представленной работе было предложено сформировать каркас сосудистого протеза малого диаметра из биосовместимых биодеградируемых полимеров полигидроксипропаноата/валерата и поликапролактона с использованием метода электроспиннинга, позволяющего приблизить структуру поверхности графта к архитектонике естественного внеклеточного матрикса.

Рассмотренные методы биофункционализации трубчатого каркаса нацелены на скорейшее формирование эндотелиального монослоя на внутренней поверхности сосудистого графта и привлечение в толщу стенки графта клеток, способных сформировать полноценную новообразованную ткань посредством дифференцировки в гладкомышечные клетки и синтеза белков внеклеточного матрикса. Подход послойного инкорпорирования в состав биодеградируемого трубчатого каркаса ростовых факторов VEGF, bFGF и хемоаттрактантной молекулы SDF-1 α ранее не использовался, однако способен сбалансировать клеточный отклик в процессе формирования *in situ* элементов новообразованной сосудистой ткани на месте функционально активного биодеградируемого трубчатого каркаса. Таким образом, сосудистый протез малого диаметра с послойным инкорпорированием в состав дифференцировочных молекул может обладать рядом очевидных преимуществ по сравнению с немодифицированными аналогами.

Клиническая потребность в готовом к использованию функционально активном сосудистом протезе малого диаметра покрывает практически все области сердечно-сосудистой хирургии: сердечную хирургию (лечение ишемической болезни сердца), сосудистую хирургию (восстановление кровотока при ишемии нижних конечностей), нейрохиргию (восстановление кровоснабжения при остром нарушении мозгового кровообращения), детскую хирургию (лечение врожденных пороков сердца) и микрохиргию (травмы кистей), военно-полевую сосудистую хирургию. Поэтому разработка методических подходов к созданию функционально активного биодеградируемого сосудистого протеза малого диаметра может стать основой создания сосудистых протезов нового поколения, способных в условиях организма на своей основе стимулировать образование нового сосуда.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ «НИИ КПССЗ») серии исследований по разработке технологии изготовления и

модификации биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра показали принципиальную возможность получения сосудистых протезов, обладающих функциональной активностью. Однако результаты долгосрочной проходимости сосудистых графтов, содержащих в своем составе одну дифференцировочную молекулу, указали на ряд проблем, свидетельствовавших о недостаточной эффективности данного подхода в плане сохранения и стабилизации структур новообразованной сосудистой ткани, что в совокупности негативно отразилось на долгосрочной проходимости графтов. Возникла необходимость в придании отдельным слоям стенки разрабатываемых сосудистых протезов дифференцированной функциональной активности с целью разграничения векторов воздействия инкорпорированных биомолекул на различные типы клеток, привлекаемые в стенку графта из кровотока и окружающих тканей. При этом наличие нескольких дифференцировочных факторов в одном изделии может оказать протективный эффект в плане сохранения уже сформировавшихся тканевых и клеточных структур. Необходимость получения экспериментального подтверждения выдвинутых предположений и послужила основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Разработка и модифицирование биодеградируемых протезов кровеносных сосудов малого диаметра с проведением сравнительной оценки эффективности разработанных конструкций в эксперименте.

Задачи исследования

1. Определить состав полимерной композиции, пригодный выступить в качестве каркаса сосудистого протеза малого диаметра.
2. Разработать технологию изготовления функционально активного биодеградируемого сосудистого протеза малого диаметра.
3. Выполнить сравнительное исследование физико-механических свойств, биосовместимости и сроков биодеградации разработанных конструкций *in vitro*.
4. В сравнительном аспекте *in vivo* оценить проходимость и особенности формирования элементов новообразованной сосудистой ткани на месте функционально активного биодеградируемого трубчатого каркаса в зависимости от использованной модификации.
5. Оценить выраженность тканевой воспалительной реакции, аневризмообразование и кальцификацию стенки протезов в зависимости от наличия или отсутствия модификации поверхности.
6. Определить тип сосудистого протеза, в наибольшей степени отвечающего требованиям клиники.

Научная новизна исследования

1. Впервые разработан протокол изготовления биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с послойным инкорпорированием в структуру каркаса ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул.
2. Впервые показано, что структура поверхности, физико-механические характеристики, биосовместимость и функциональная активность сосудистых протезов, изготовленных по предложенному протоколу, в наибольшей степени отвечают требованиям, предъявляемым к тканеинженерным сосудистым протезам.
3. Впервые показана роль синергичного влияния дифференцировочных факторов, послойно инкорпорированных в состав биodeградируемых трубчатых каркасов, в обеспечении проходимости сосудистых протезов и ремоделирования элементов новообразованной сосудистой ткани на базе сосудистых протезов с дифференцировочными молекулами, имплантированных на 12 месяцев в сосудистое русло мелких лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанная технология создания функционально активного биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра и результаты тестирования опытных образцов протеза *in vitro* и *in vivo* позволяют рекомендовать сосудистый протез на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона с послойным инкорпорированием в его структуру VEGF, bFGF и SDF-1 α к полноразмерным доклиническим исследованиям с целью определения возможности дальнейшего использования в клинике в качестве персонифицированных сосудистых протезов.

Положения, выносимые на защиту

1. Оптимальной полимерной композицией для изготовления трубчатого каркаса биodeградируемого сосудистого графта малого диаметра по срокам биodeградации, биосовместимым и тромборезистентным свойствам является 5% раствор полигидроксibuтирата/валерата и 10% раствор поликапролактона в соотношении 1 : 2.
2. Сосудистые протезы малого диаметра на основе полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона с послойно инкорпорированными в процессе двухфазного электроспиннинга VEGF, bFGF и SDF-1 α обладают оптимальными физико-механическими характеристиками и архитектурой внутренней поверхности, максимально приближенной к структуре естественного внеклеточного матрикса.

3. Ростовые факторы и хемоаттрактантные молекулы, введенные в состав биodeградируемых сосудистых графтов в процессе двухфазного электроспиннинга, сохраняют свою функциональную активность и значимо повышают биосовместимость разработанных конструкций *in vitro* в сравнении с другими способами модификации поверхности.
4. Послойное введение в состав сосудистых графтов VEGF, bFGF и SDF-1 α обеспечивает раннюю эндотелизацию внутренней поверхности и сбалансированное формирование элементов новообразованной сосудистой ткани в стенке графтов, имплантированных в сосудистое русло лабораторных животных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достаточное количество экспериментальных наблюдений, дизайн исследования, использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением современных методов статистической обработки и программного компьютерного обеспечения может свидетельствовать о высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Выводы, представленные в настоящей работе, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Апробация работы состоялась 27 апреля 2018 года на заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» в присутствии сотрудников клинических, экспериментальных отделов и лабораторий института.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих конференциях и симпозиумах: III Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014), XXI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), 3rd International Conference on Nanotechnology in Medicine (Manchester, UK, 2015), II и III Национальные конгрессы регенеративной медицины (Москва, 2015, 2017), II и III Российские национальные конгрессы с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2016, 2017), Международная конференция «Перспективные материалы с иерархической структурой для новых технологий и надежных конструкций» (Томск, 2016), ВМТ-2016 (Basel, Switzerland, 2016), Всероссийская мемориальная конференция с международным участием памяти академика РАМН В.В. Пекарского (Томск, 2017), Всероссийская конференция «Традиции и инновации в кардиологии» (Красноярск, 2017).

Работы, опубликованные по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, из них 21 статья в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертаций.

Область применения и внедрение результатов исследования

Основные результаты работы внедрены в исследовательскую деятельность отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ». Полученные знания по формированию структур новообразованной сосудистой ткани на месте биодеградируемого каркаса с биомиметической поверхностью позволяют прогнозировать клеточное поведение при использовании в экспериментах других подходов модификации полимерной поверхности биоактивными компонентами.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы и методы исследования

В исследовании для изготовления матриц с целью поиска оптимального соотношения полимеров в растворе, а также для тестирования матриц *in vitro* и *in vivo* применяли биодеградируемые полимеры полигидроксibuтират/валерат (PHBV) с процентным содержанием валерата до 10% (Sigma Aldrich, США) и поликапролактон (PCL) молекулярной массой 80 000 kDa (Sigma Aldrich, США). В качестве растворителя использовали неполярный органический растворитель хлороформ ХЧ (Вектон, Россия).

Двухмерные матрицы в виде пленок получали методом полива на обезжиренную поверхность. Сосудистые графты диаметром 1,5, 2, 4 и 8 мм изготавливали методом электроспиннинга на приборе Nanon-01A (MECC CO, Япония). Для инкорпорирования молекул ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул в полимерное волокно применяли метод двухфазного электроспиннинга. В качестве дифференцировочных факторов использовали рекомбинантные ростовые факторы крысы или человека (в зависимости от протокола проведения эксперимента): сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (Sigma-Aldrich, США), или основной фактор роста фибробластов bFGF (Sigma-Aldrich, США), или рекомбинантную хемоаттрактантную молекулу SDF-1 α (Sigma-Aldrich, США). Конечная концентрация каждой биомолекулы составила 500 нг/мл полимерного раствора.

В качестве группы сравнения с наиболее эффективным подходом модификации, которым, согласно литературным данным, является модификация полимерных поверхностей RGD-пептидами [Sedaghati N. et al., 2014], выступили сосудистые протезы, изготовленные методом электроспиннинга и подвергнутые последующей биофункционализации поверхности RGD-пептидами посредством карбодиимидного связывания [Gabriel M. et al., 2006; Sedaghati N. et al., 2014]. Для оценки конъюгации поверхности полимерных сосудистых графтов с RGD-пептидами были проведены окраска оранжем II, нингидриновый тест и тонкослойная хроматография.

Для исследования свойств сосудистых протезов, немодифицированных и модифицированных RGD-пептидами или ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами, использовали сканирующий электронный микроскоп Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) и универсальную испытательную машину (Zwick/Roell, Германия).

Оценку кардиотоксичности продуктов гидролитической деградации трубчатых полимерных каркасов проводили на модели изолированного сердца крыс-самцов линии Wistar методом Langendorff с последующим изучением биохимическими методами концентрации лактатдегидрогеназы и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы.

При исследовании биосовместимости *in vitro* сосудистых протезов до имплантации в брюшную часть аорты крыс, а также при оценке формирования элементов новообразованной сосудистой ткани в эксплантированных образцах сосудистых протезов использовали линейку исследовательских микроскопов фирмы Carl Zeiss (Германия): микроскопы проходящего света Axioscop 40 и Axio Imager A1, инвертированный микроскоп Axio Observer Z1, конфокальный лазерный микроскоп LSM 700.

При исследовании полимерных образцов с различными типами клеток окраску адгезированных к полимерной поверхности клеток проводили с помощью флуоресцентных красителей PKH26 (Sigma, США), Hoechst 33342 (Sigma, США) и Dapi (Sigma, США). Для оценки клеточной жизнеспособности использовали сочетанную окраску флуоресцентными красителями этидиумом бромидом (Sigma Aldrich, США) и акридиновым оранжевым (Sigma Aldrich, США) либо осуществляли проточную цитофлуориметрию на цитофлуориметре Fax Calibur (Becton Culter, США) с окрашиванием снятых с матриц клеток красителем Annexin V, меченым PE, в комбинации с 7-AAD (BD Biosciences, США). Пролиферативная активность клеток, адгезированных на различных по модификации полимерных каркасах, исследована с использованием набора на пролиферацию Click-iTTM Plus EdU Alexa Fluor™ 488 Imaging Kit (№ C10637, Thermo Fisher Scientific Inc, США) либо в условиях клеточного анализатора RTCA xCELLigence DP (ACEA Biosciences, США), предназначенного для изучения клеточного поведения в режиме реального времени.

Секреторную активность клеток определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов eNOS Human (DEN00, R&D Systems), VEGF-A Human (BMS277/2, Ebioscience), Human IL-10 Platinum ELISA (BMS215/2, Ebioscience), VE-cadherin Human (BMS253, Ebioscience). Считывание результатов осуществляли на анализаторе «Униплан» (ЗАО «Пикон», Россия).

Сосудистые графты диаметром 1,5 или 2 мм длиной 10 мм имплантировали в брюшную аорту крыс-самцов популяции Wistar массой тела 400–450 г. Опыты проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986). Крыс содержали при свободном доступе к пище и воде на рационе питания. Введение животных в наркоз осуществляли 3% изофлураном, операцию проводили при ингаляционном наркозе 1,5% изофлурана. После проведения срединной лапаротомии открывали забрюшинное пространство, выделяли аорту с последующим пережатием ниже почечной артерии и выше уровня бифуркации. Проксимальный и дистальные анастомозы выполняли с использованием шовного материала Prolene 8-0. Разрез ушивали послойно с использованием шовного материала Лавсан 3-0. На протяжении всего срока эксперимента мониторинг проходимости имплантированных протезов осуществляли методом УЗИ с использованием портативной переносной системы цветной доплерографии премиум-класса M7 (Mindray, Китай).

При проведении гистологических исследований срезы эксплантированных сосудистых протезов с прилежащими участками аорты крысы окрашивали гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону, на орсеин, ализариновым красным и Dapi (Sigma, США). Иммуногистохимическую окраску срезов на α -актин гладкомышечных клеток проводили с использованием набора Spring (Spring Bioscience, США) и кроличьих антител к α -актину гладкомышечных клеток (α -smooth muscle actin, α -SMA), (Spring bioscience, США).

Иммунофлуоресцентная окраска срезов эксплантированных сосудистых протезов проведена с использованием антител мыши к CD31 крысы (ab119339, Abcam) и антител кролика к CD34 крысы (ab185732, Abcam), или антител мыши к коллагену I крысы (ab28028, Abcam) и антител кролика к коллагену IV крысы (ab6586, Abcam), или антител к фактору фон Виллебранда (vWF), конъюгированных с FITC (ab8822, Abcam). В случае неконъюгированных первичных антител на срезы наносили смесь вторичных антител: антитела козы к Ig мыши, конъюгированные с AlexaFluor568 (ab175473, Abcam), и антитела осла к Ig кролика, конъюгированные с AlexaFluor488 (ab150105, Abcam). Все срезы докрашивали ядерным красителем DAPI (Sigma, США).

Статистическая обработка полученных данных проведена следующими способами.

Характер распределения в выборках оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% процентилей. Статистическую значимость различий между двумя независимыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, при условии малой выборки – с поправкой Бонферрони. При сравнении трех и более независимых групп использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения групп применяли критерий Данна.

Статистическая обработка результатов количественного анализа изображений проводилась в программе GraphPad Prism (GraphPad Software) при помощи критерия Тьюки и Стьюдента, статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$. Графически результаты были представлены в виде диаграммы рассеяния (univariate scatterplot) с отображением среднего значения (каждая точка на графике отражала результат количественного анализа одного снимка). Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Определение полимерной композиции для изготовления каркаса сосудистого протеза с оценкой биосовместимости и биodeградации

Комбинация полиоксикапролатов, поликапролактона и прочих биосовместимых и биodeградируемых полимеров в одном изделии создает возможность получения материалов, обладающих новым комплексом свойств: биосовместимости, скорости биodeградации, физико-механических характеристик, пористости структуры и связанной с этим кинетикой выхода биологически активных веществ. Об успешности работ в данном направлении заявляют многие исследователи, доказывая преимущества сополимерных композиций при создании тканеинженерных конструкций в целом, и сосудистых графтов в частности [Lee S. et al., 2003; Neuss S. et al., 2008]. В качестве материала для изготовления биodeградируемого сосудистого протеза нами были выбраны биodeградируемые полимеры PNBV и PCL. Выявлено, что добавление PNBV в полимерную композицию с PCL в концентрациях 5,0–7,5% и соотношении PNBV к PCL 1 : 2 значительно повысило биосовместимость матриц PNBV/PCL в сравнении с PCL. Так, через 7 суток культивирования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на поверхности пленочных матриц PNBV/PCL количество адгезированных клеток было в 4 раза больше, а жизнеспособных – в 1,7 раза больше, чем на матрицах PCL, ($p < 0,05$).

При подкожной имплантации крысам-самцам линии Wistar матриц PNBV/PCL с различным содержанием PNBV выявлено, что повышение

концентрации PNBV до 7,5% способствовало укорочению сроков биодegradации образцов PNBV/PCL на 4 месяца, что является нежелательным в случае создания сосудистого протеза на основе данной композиции полимеров. Поэтому, основываясь на совокупности данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, оптимальной полимерной композицией для создания полимерного каркаса сосудистого графта можно считать композицию 5,0% раствор PNBV и 10,0% раствор PCL в соотношении 1 : 2.

При контакте с кровью меньше белков крови оседало на поверхности трубчатых каркасов PNBV/PCL. Среди осевших белков преобладали альбумины, доля которых составила 15,51%. На долю альбуминов, адсорбированных на поверхности каркасов из PCL, пришлось 12,11%. Контакт с кровью каркасов PCL активировал 82,51% тромбоцитов, тогда как максимум агрегации тромбоцитов до контакта с полимерными образцами составил 54,0%. При проведении сканирующей электронной микроскопии на образцах PCL после контакта с кровью в большом количестве визуализировались адгезированные тромбоциты, имевшие активированную распластанную форму.

Добавление PNBV в состав полимерной композиции позволило снизить активацию тромбоцитов на поверхности матриц PNBV/PCL по сравнению с образцами PCL (65,41 (55,18–70,08)% и 82,51 (80,43–83,94)% соответственно). На поверхности каркасов PNBV/PCL после контакта с кровью выявлены единичные адгезированные тромбоциты неизменной формы, что свидетельствует об улучшении тромборезистентных свойств трубчатых полимерных каркасов после введения PNBV в состав полимерной композиции.

При изучении *in vitro* сроков гидролитической деградации трубчатых каркасов на основе PNBV/PCL, изготовленных методом электроспиннинга, на протяжении 6 месяцев эксперимента признаков достоверной резорбции каркасов не обнаружено. При изучении методом газовой хромато-масс-спектрометрии проб фосфатно-солевого буфера, в котором инкубировали каркасы PNBV/PCL, не обнаружено продуктов распада полимеров до мономеров. Все анализируемые аналиты содержали соединения, являющиеся остатками растворителей и буфера, используемых при пробоподготовке. Кардиотоксичность аналитов оценена на модели изолированного сердца крыс-самцов линии Wistar методом Langendorff. После интракоронарного введения аналитов не отмечено падения скорости коронарного протока и повышения концентрации лактатдегидрогеназы и миокардиальной фракции креатинфосфокиназы.

Таким образом, поверхность трубчатых каркасов на основе PNBV/PCL обладала максимальной тромборезистентностью, а продукты гидролитической деградации данных матриц не вызывали кардиотоксичности.

Разработка протоколов изготовления биodeградируемых сосудистых протезов малого диаметра с ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами

Возможная модификация биodeградируемых сосудистых графтов с целью наделения конструкций функциональной активностью может происходить по двум направлениям: 1) биофункционализация полимерного каркаса в процессе его изготовления; 2) модификация поверхности готового полимерного каркаса. Наиболее выигрышным методом, с помощью которого возможно изготовить функционально активные тканеинженерные конструкции формата 3D, пригодные для клеточной миграции, является электроспиннинг. Изделия, получаемые методом электроспиннинга, имеют высокие прочностные свойства и пористость, состоят из микро/нановолокон и способны имитировать структуру естественного внеклеточного матрикса, что является очень важным аспектом при создании тканеинженерных конструкций [Wilson A. et al., 2012; Hasan A. et al., 2014]. Для изготовления сосудистых графтов с ростовыми факторами была выбрана технология двухфазного электроспиннинга, которая позволяет вводить в состав полимерного волокна биологически активные молекулы, способные впоследствии контролируемо и стабильно высвобождаться из биodeградируемого материала [Wei K. et al., 2012; Spano F. et al., 2016].

Для оценки картины распределения биомолекул, вводимых в жидкой фазе в раствор полимера, проведен аналоговый эксперимент с бычьим сывороточным альбумином, меченым флуорохромной меткой Texas Red и инкорпорированным в состав каркаса PHBV/PCL. Водные домены с альбумином, включенные в состав полимерного волокна в процессе двухфазного электроспиннинга, равномерно распределялись по длине всего волокна, не изменяя его структуры (рис. 1, а). Биофункционализация поверхности каркасов PHBV/PCL в процессе их изготовления методом двухфазного электроспиннинга сопровождалась инкорпорированием в состав графтов VEGF, bFGF, SDF-1 α , предварительно разведенных в фосфатно-солевом буфере с конечной концентрацией каждой биомолекулы 500 нг на 1 мл полимерного раствора. Для изготовления сосудистых графтов с одним из ростовых факторов оптимальным явился следующий режим двухфазного электроспиннинга: напряжение на игле – 23 kV, скорость подачи раствора полимера – 0,3–0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 150 rpm, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 150 мм, размер иглы – 22G.

При выбранном режиме формировались полноценные волокна полимера и присутствовали признаки того, что двухфазный электроспиннинг прошел успешно [Sing Yian Cyeuw et al., 2005]: формирование полноценных нитей диаметром до 500 нм наряду с образованием нитей микронного размера (рис. 1, б). При этом оптимальное соотношение объема раствора

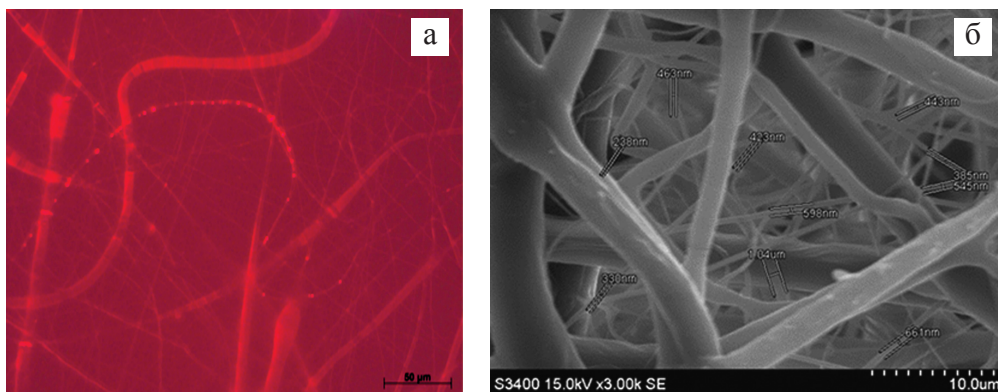


Рис. 1. Распределение биоактивных молекул в полимерном волокне и структура поверхности сосудистых протезов PNBV/PCL с биоактивными молекулами, инкорпорированными в состав протезов в процессе двухфазного электроспиннинга: а – распределение флуоресцентно меченого бычьего сывороточного альбумина в составе волокна из PNBV/PCL, $\times 400$; б – сканирующая электронная микроскопия внутренней поверхности сосудистых протезов PNBV/PCL с инкорпорированным VEGF, $\times 3000$

полимера и объема водной фазы 20 : 1, так как использование данного соотношения приводило к менее значимому изменению физико-механических свойств конечных изделий и явилось удобным для разведения в нем не только одного, но и совокупности дифференцировочных факторов.

Для оценки синергичного действия VEGF/bFGF/SDF-1 α была разработана технология изготовления биodeградируемого сосудистого протеза, содержащего VEGF во внутренней трети, а совокупность bFGF и SDF-1 α – во внешних 2/3 стенки графта. Так, биомолекулы были разделены по их хемоаттрактантной активности в ходе послойного инкорпорирования в структуру графтов методом двухфазного электроспиннинга: VEGF использовали с целью стимуляции миграции прогениторных и зрелых эндотелиальных клеток к внутренней поверхности трубчатого каркаса, а bFGF и SDF-1 α – для привлечения гладкомышечных и прочих функциональных клеток, которые в последующем могут продуцировать в стенке каркаса коллаген, эластин и другие белки внеклеточного матрикса. Микро- и нанотопография волокон материалов, изготовленных методом электроспиннинга, более схожа со структурой внеклеточного матрикса [Ingavle G.C. et al., 2014]. Волокна диаметром менее 1 мкм способствуют лучшей адгезии клеток и их пролиферации [Bondar B. et al., 2008]. Для улучшения адгезии клеток, циркулирующих в крови и способных дифференцироваться в эндотелиальном направлении, введение VEGF во внутреннюю треть

стенки графта с тремя биомолекулами проводили с использованием иглы размером 27G (рис. 2).

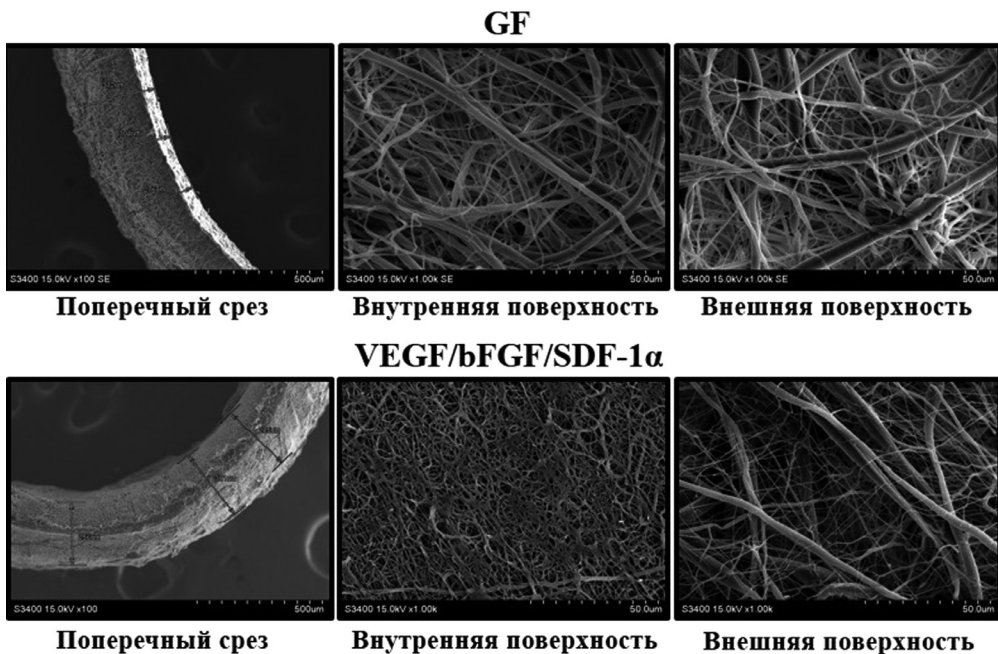


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия трубчатых полимерных матриц, модифицированных отдельно VEGF, bFGF или SDF-1α (GF) либо тремя факторами одновременно (VEGF/bFGF/SDF-1α). ×100, ×1000

Этот прием привел к формированию более плотной структуры внутреннего слоя за счет образования волокон с диаметром наноразмерного уровня и некоторого уменьшения размера пор относительно структуры поверхности графтов с изолированным инкорпорированием дифференцировочных факторов.

Усовершенствование морфологии внутренней поверхности графтов PNBV/PCL с тремя инкорпорированными молекулами повысило прочностные свойства данных графтов, приблизив их физико-механические характеристики к таковым у нативных сосудов (рис. 3).

Таким образом, для изготовления сосудистых протезов PNBV/PCL с тремя биологически активными молекулами VEGF/bFGF/SDF-1α и улучшенной архитектоникой внутренней поверхности оптимальным явился следующий режим двухфазного электроспиннинга: напряжение – 23 kV, скорость подачи раствора – 0,5 мл/ч, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 150 мм; для формирования внутренней трети стенки

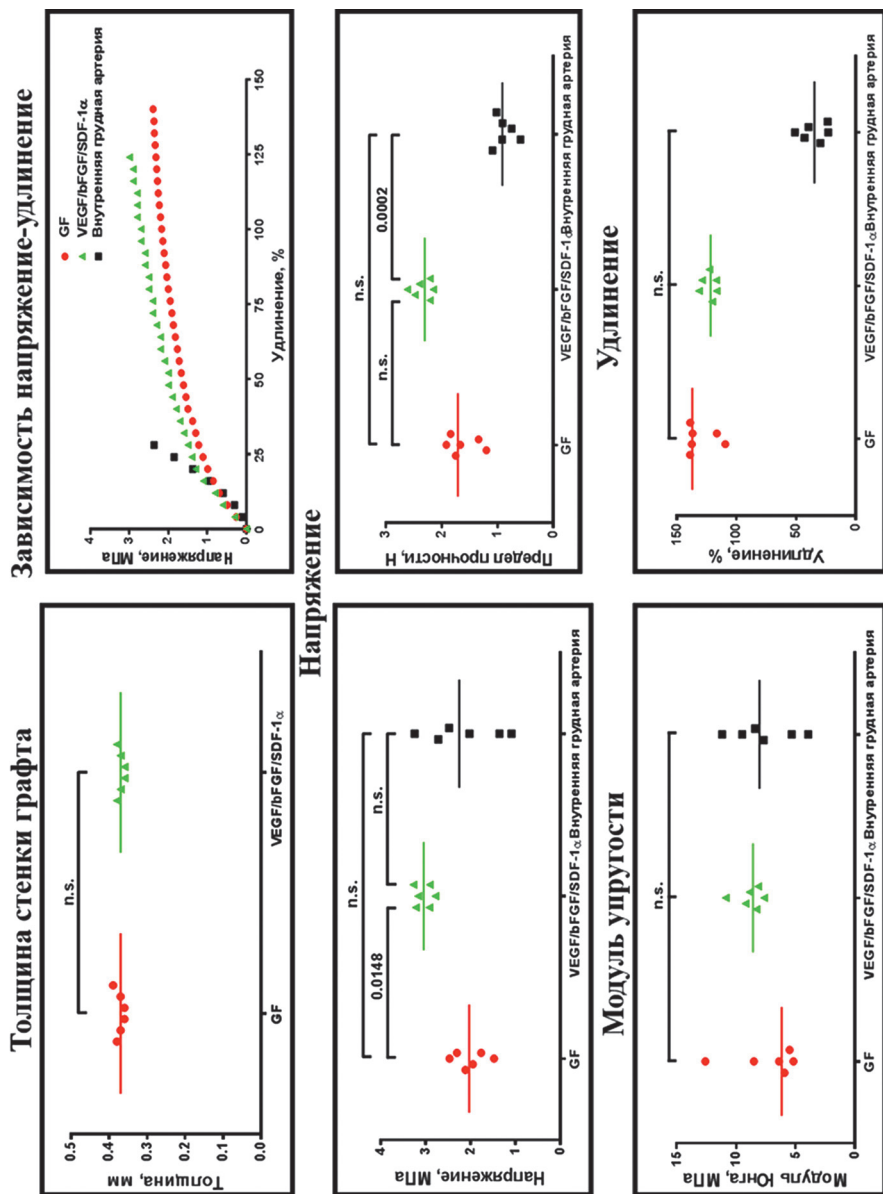


Рис. 3. Результаты механических испытаний полимерных трубчатых каркасов, модифицированных отдельно VEGF, bFGF или SDF-1 α (GF) либо тремя факторами одновременно (VEGF/bFGF/SDF-1 α); p-уровень представлен в числовом виде; n.s. – отсутствие достоверных отличий

графтов с VEGF – использование иглы 27G, для формирования внешних 2/3 стенки графтов с bFGF/SDF-1 α – использование иглы 22G. В качестве биологически активных молекул для инкорпорирования в матрицы использовали рекомбинантные ростовые факторы крысы или человека (в зависимости от протокола проведения эксперимента): VEGF, или bFGF, или рекомбинантную хемоаттрактантную молекулу SDF-1 α , вводя их в полимерный раствор PHBV/PCL в соотношении 20 : 1. Конечная концентрация биомолекул составила 500 нг/мл полимерного раствора.

Разработка протокола изготовления биодеградируемых трубчатых каркасов методом электроспиннинга с технологией последующей модификации RGD-пептидами. Оценка качества проведенной модификации

В последние годы разработан ряд стратегий для придания полимерным поверхностям сосудистых протезов способности селективно адгезировать эндотелиальные клетки. Большинство из них заключается в иммобилизации белков клеточной адгезии [Ren X. et al., 2015]. Последовательность аргинин–глицин–аспарагиновая кислота (RGD) – сайт клеточной адгезии, присутствующий на многих белках внеклеточного матрикса [Wang F. et al., 2013]. Данная последовательность является одним из ключевых лигандов для интегринов – рецепторов, ответственных за клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию, дифференцировку и выживание [Harburger D.S. et al., 2009]. RGD-пептиды обладают более простой структурой и высокой химической стабильностью в сравнении с белками [Ren X. et al., 2015]. Поэтому модификация RGD-пептидами поверхности трубчатых каркасов PHBV/PCL посредством карбодии-мидного связывания по методу Sedaghatti T. (2014) была использована с целью сравнительной оценки эффективности данного подхода с разработанным в настоящем исследовании подходом модификации биомолекулами (рис. 4).

Модифицированные и немодифицированные RGD-пептидами графты обладали высокопористой структурой с толщиной стенки 170–250 мкм и гомогенными волокнами. Средний диаметр волокон и средняя площадь пор в графтах PHBV/PCL составили соответственно $2,63 \pm 1,14$ мкм и $47,13 \pm 23,00$ мкм² при пористости около 50,0%. Модификация RGD-пептидами статистически значимо не меняла данные показатели. При этом сосудистые графты с RGD имели выпуклости на нитях полимера, хорошо заметные при большом увеличении. Данные неровности предположительно представляют собой иммобилизованные на поверхности RGD.

Таким образом, для сосудистых графтов, которые должны выступить либо в качестве группы немодифицированного контроля, либо в качестве группы сравнения после модификации RGD, определены следующие

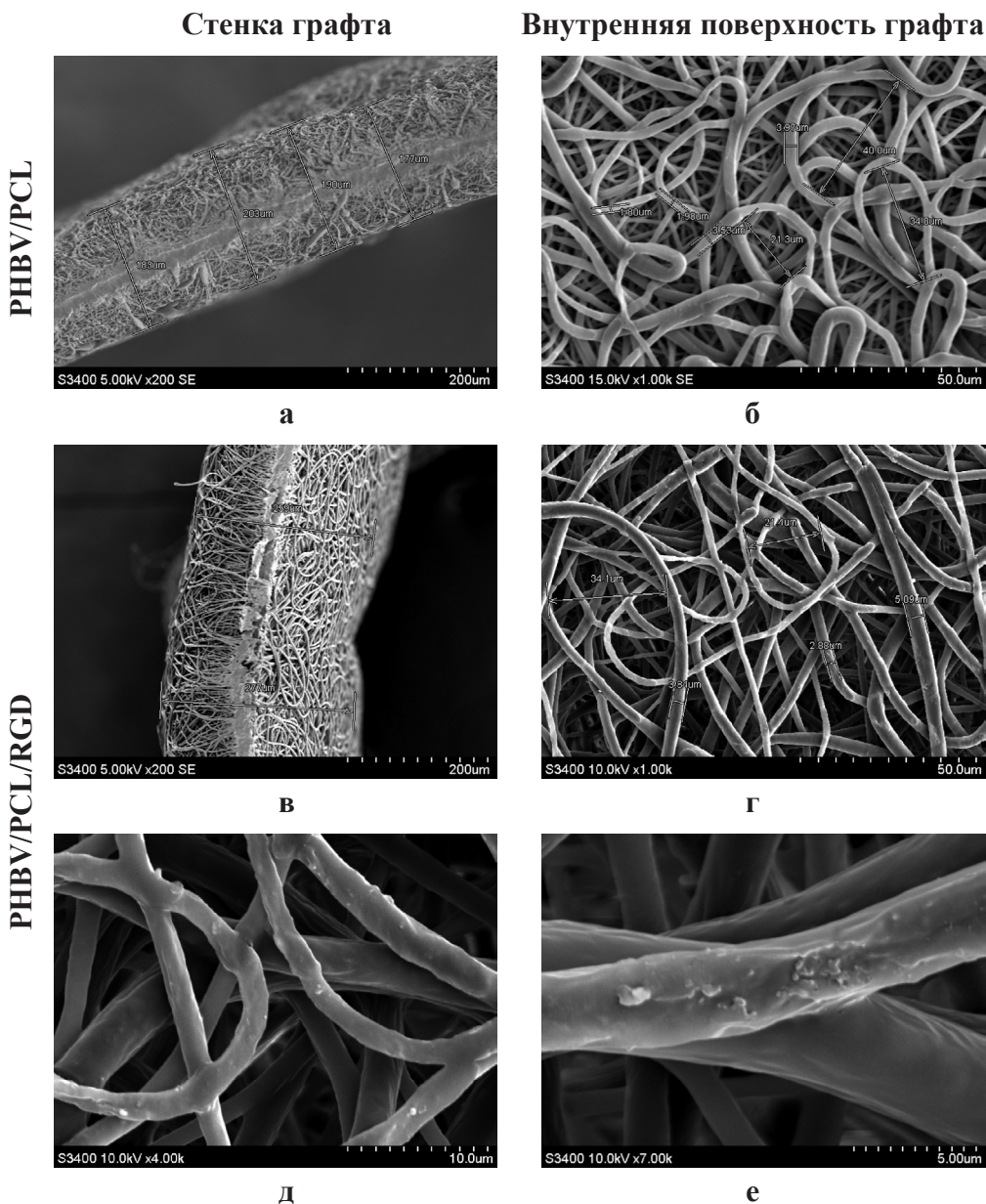


Рис. 4. Сканирующая электронная микроскопия поверхности графтов PHBV/PCL, немодифицированных и модифицированных RGD-пептидами: а □ поперечный срез стенки немодифицированного PHBV/PCL, $\times 200$; б □ внутренняя поверхность немодифицированного PHBV/PCL, $\times 1000$; в □ поперечный срез стенки PHBV/PCL/RGD, $\times 200$; г □ внутренняя поверхность PHBV/PCL/RGD, $\times 1000$; д, е □ внутренняя поверхность PHBV/PCL/RGD, $\times 4000$ и $\times 7000$ соответственно

оптимальные параметры электроспиннинга: напряжение на игле – 20 kV, скорость подачи раствора полимера – 0,3–0,5 мл/ч, скорость вращения коллектора – 150 rpm, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 150 мм, размер иглы – 22G.

С целью оценки качества модификации поверхности PNBV/PCL пептидами RGD проведен ряд биохимических и колориметрических тестов, подтвердивших присутствие RGD на поверхности матриц. Первичные аминогруппы доставлены на внутреннюю поверхность графтов PNBV/PCL посредством реакции аминолита с этилендиамином (ЭДА) (рис. 5).

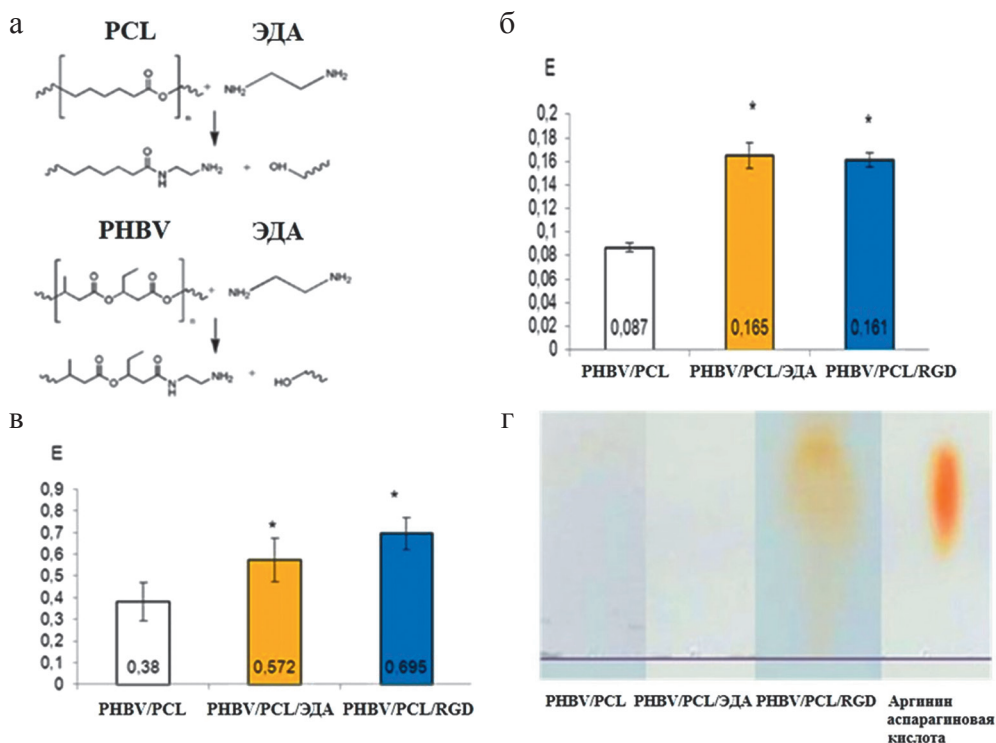


Рис. 5. Тесты, подтверждающие наличие RGD-пептидов на поверхности сосудистых графтов PNBV/PCL после модификации: а – схема реакции аминолита между мономерами PNBV и PCL с ЭДА; б – окраска оранжем II; в – нингидриновый тест; г – тонкослойная хроматография; * – $p < 0,001$ в сравнении с немодифицированными графтами PNBV/PCL

Обработка оранжем II позволила обнаружить все первичные амины на немодифицированных графтах, после аминолита и после линкерной реакции с RGD-пептидами. Была выявлена ожидаемая и статистически значимая разница между модифицированными и немодифицированными

образцами полимеров. Нингидриновый тест подтвердил тренд к повышению концентрации аминокрупп от немодифицированных к RGD-модифицированным образцам, причем корреляция результатов обоих тестов была значимой и сильной.

Таким образом, колориметрические тесты подтвердили внедрение аминокрупп в полимер и позволили провести их количественную оценку. Результаты тонкослойной хроматографии продемонстрировали разделение образца на пятно с наиболее высоким и средним значениями коэффициента удержания (Rf), схожими с таковыми для аргинина/аспарагиновой кислоты, что доказало наличие в пептиде на полимерной поверхности этих двух аминокислот и подтвердило успешность модификации RGD-пептидами поверхности графтов PNBV/PCL.

Сравнительный анализ структуры поверхности сосудистых протезов на основе PNBV/PCL, модифицированных ростовыми факторами и хемоттрактантными молекулами или RGD-пептидами

Совокупная оценка структурных особенностей каркасов PNBV/PCL после использования различных вариантов модификации продемонстрировала, что все графты, как немодифицированные, так и модифицированные RGD или какой-либо биомолекулой (в данном случае VEGF) обладали высокой пористостью. Сосудистые графты PNBV/PCL/VEGF имели статистически значимо меньший средний диаметр волокон и среднюю площадь пор в сравнении с немодифицированными аналогами и графтами PNBV/PCL/RGD. Таким образом, архитектура поверхности биодеградируемых сосудистых протезов с инкорпорированными дифференцировочными факторами была более схожа со структурой экстрацеллюлярного матрикса.

При сравнительном изучении упруго-деформативных свойств графтов PNBV/PCL с различными подходами модификации поверхности выявлено, что инкорпорирование ростовых факторов в состав трубчатых полимерных каркасов в процессе двухфазного электроспиннинга и отсутствие последующих манипуляций по модификации поверхности графтов с использованием химических реагентов, способных ухудшить физико-механические свойства (как в случае с модификацией RGD-пептидами), позволяло сохранять свойства, приближенные к механическим свойствам нативных сосудов (табл. 1).

Выявлено, что механические свойства сосудистых протезов PNBV/PCL не соответствовали таковым у нативных сосудов и активно используемых в сосудистой хирургии синтетических сосудистых протезов на основе ePTFE, характеризующихся высокой жесткостью, прочностью и относительным удлинением. Значимые несовпадения жесткости протезируе-

Таблица 1

Физико-механические свойства графтов на основе PНBV/PCL с различными вариантами модификации в сравнении с нативными сосудами и синтетическими сосудистыми протезами, n = 6

Наименования образцов	Предел прочности, МПа	Сила, приложенная к образцу до начала разрушения, Н	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа
ePTE	9,7 (8,26–10,97)*	10,9 (9,09–11,25)*	38,69 (32,23–52,13)**	2,31 (1,65–2,78)
PНBV/PCL	7,05 (5,58–8,02)*	1,76 (1,51–2,03)**	431,33 (397,3–574,55)**	28,0 (22,0–32,9)**
PНBV/PCL/RGD	2,67 (1,92–3,21)**	1,22 (0,77–1,66)**	316,02 (10,78–361,25)**	43,6 (31,1–52,3)**
PНBV/PCL/VEGF	3,54 (2,64–3,56)**	1,55 (1,5–1,78)**	178,87 (160,98–384,6)**	11,8 (11,6–13,1)**
PНBV/PCL/bFGF	2,035 (1,7; 2,35)**	1,7 (1,3; 1,9)*	137,2 (114,8; 139)**	6,2 (5,4; 9,5)**
PНBV/PCL/SDF	2,16 (1,8; 2,7)	2,0 (1,5; 2,5)	148,5 (131,1; 179,1)**	6,05 (5,5; 6,8)**
PНBV/PCL/GFmix	3,045 (2,9; 3,2)	2,3 (2,2; 2,5)	121,7 (117,1; 129,6)**	8,6 (8,0; 9,64)**
V. Saphena	10,05 (7,83–12,13)*	14,7 (11,5–15,7)*	76,9 (62,8–83,9)*	1,26 (0,84–1,75)
A. Mammaria	2,48 (1,09–3,25)	0,92 (0,59–1,72)	29,86 (25,5–41,6)	2,34 (1,53–2,95)

Примечание. * – p < 0,05 относительно показателей а. Mammaria; ** – p < 0,05 относительно показателей в. Saphena.

мого сосуда и сосудистого протеза могут в последующем провоцировать гипертрофию неоинтимы или тромбоз. Поэтому устранение жесткости явилось основной задачей при выборе оптимального способа модификации сосудистых графтов на основе PNBV/PCL.

Использование технологии модификации графтов RGD-пептидами привело к повышению их жесткости (модуль Юнга) в 1,6 раза в сравнении с немодифицированными аналогами и усугубило несовпадение по данному показателю с а. Маммагiа в 18,6 раза, а с v. Saphena – в 34,6 раза, ($p < 0,05$).

Инкорпорирование ростовых факторов в структуру графтов PNBV/PCL методом двухфазного электроспиннинга, напротив, позволило нивелировать данные различия, снизив жесткость графтов с инкорпорированием одного фактора относительно немодифицированного аналога в среднем в 3,5 раза, а при послойном инкорпорировании комбинации GF mix – в 3,26 раза ($p < 0,05$). Жесткость сосудистых графтов PNBV/PCL/RGD была в 5,4 раза выше, чем в графтах с изолированным введением дифференцировочных факторов, и в 5,1 раза выше, чем в графтах PNBV/PCL/GF mix ($p < 0,05$).

Предел прочности графтов PNBV/PCL/GF mix был аналогичен такому у а. Маммагiа, а жесткость, выраженная через модуль Юнга, соответствовала жесткости синтетического сосудистого протеза на основе ePTFE. При этом сила, прикладываемая до начала разрушения ко всем полимерным графтам PNBV/PCL вне зависимости от наличия или отсутствия любой модификации, была схожа с а. Маммагiа, но была меньше, чем у ePTFE, в 4,74–8,93 раза в зависимости от варианта использованной модификации.

Из всех разновидностей графтов на основе PNBV/PCL только при проведении модификации с послойным введением GF mix удалось устранить признаки гиперэластичности каркаса, что максимально приблизило показатель относительного удлинения графтов PNBV/PCL/GF mix к значениям относительного удлинения v. Saphena.

Таким образом, по совокупности физико-механических характеристик биодеградируемые сосудистые графты PNBV/PCL/GF mix являются оптимально приближенными к свойствам нативных сосудов.

Оценка in vitro биосовместимости каркасов PNBV/PCL после проведения модификации RGD-пептидами или ростовыми факторами и хемоаттрактантными молекулами

Известно, что эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) не способны прикрепляться к полимерным поверхностям без фидерного слоя, в качестве которого, как правило, выступают белки внеклеточного матрикса, содержащие сайты для клеточной адгезии. Поэтому

именно с использованием данной культуры проведена оценка активности RGD после их связывания с поверхностью каркасов PHBV/PCL. В качестве контрольной группы выступили немодифицированные PHBV/PCL (рис. 6).

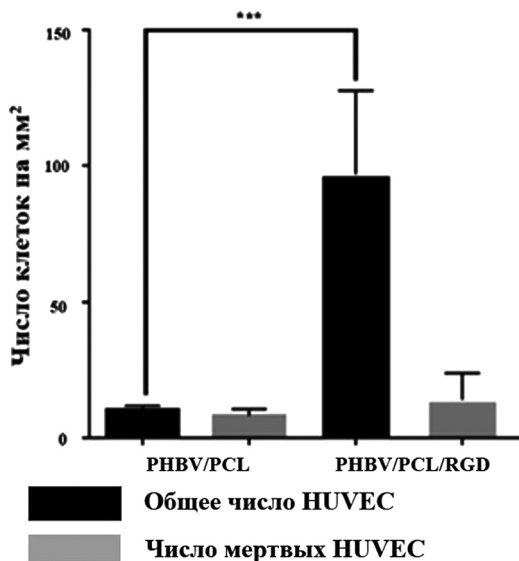


Рис. 6. Количественный анализ жизнеспособности эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), культивируемых на нетканых матриксах PHBV/PCL и PHBV/PCL/RGD в течение 6 суток; * $p < 0,001$**

Через 6 суток культивирования выявлено крайне малое количество HUVEC на поверхности немодифицированных PHBV/PCL. В то же время модификация полимерных поверхностей RGD-пептидами статистически значимо повысила клеточную адгезию и жизнеспособность. Абсолютное количество клеток на каркасах PHBV/PCL/RGD было в 9,7 раза выше в сравнении с их аналогами без RGD при схожем числе мертвых клеток.

Таким образом, модификация RGD-пептидами сосудистых графтов PHBV/PCL повысила адгезию и жизнеспособность эндотелиальных клеток, культивируемых на поверхности данных матриксов.

При изучении результатов культивирования эндотелиальных клеток линии Ea. hu 926 на матриксах с изолированно или совместно инкорпорированными VEGF, bFGF и SDF-1 α выявлено, что введение VEGF или SDF-1 α , или комплекса GF mix в состав нетканых матриксов PHBV/PCL способствовало увеличению адгезии Ea. hu 926 к поверхности данных матриксов в 3,78 ($p < 0,05$), 3,02 ($p < 0,01$) и 4,08 раза ($p < 0,01$) соответственно, в сравнении с немодифицированными образцами (VEGF –

1194,118 (685,294; 1364,706) кл/мм²; SDF-1 α – 955,882 (923,529; 1452,941) кл/мм²; GF mix – 1288,235 (608,824; 1414,706) кл/мм²). Изолированное введение bFGF в состав матриц PNBV/PCL не улучшило адгезии клеток. Через 6 суток культивирования абсолютное количество Ea. hu 926 на поверхности PNBV/PCL/bFGF (279,412 (214,706; 982,354) кл/мм²) достоверно не отличалось от такового на немодифицированных матрицах (315,6 (200,6; 860,220) кл/мм²). Абсолютное количество клеток на культуральном пластике (1523,529 (1441,176; 1738,235) кл/мм²) уже через 4 суток культивирования в 1,2 раза превысило количество клеток на поверхности матриц GF mix с 6-суточным культивированием ($p < 0,05$) и в 4,82 раза превысило количество эндотелиоцитов на PNBV/PCL ($p < 0,001$).

Наибольшее относительное количество жизнеспособных клеток обнаружено на поверхности PNBV/PCL/GF mix (94,22 (91,935; 96,603)%). Относительное число жизнеспособных клеток на матрицах с VEGF (90,157 (84,791; 95,874)%) и с SDF-1 α (87,12 (83,43; 94,413)%) достоверно не отличалось от такового на матрицах с GF mix. На долю жизнеспособных клеток, адгезированных на матрицах с bFGF, пришлось 74,561 (45,509; 82,979)%, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя на немодифицированных матрицах (76,5 (69,57; 85,0)%). Жизнеспособность клеток Ea. hu 926 на поверхности культурального пластика (98,614 (97,309; 99,043)%) была самой высокой и стремилась к 100,0%, превысив в 1,28 раза относительное число жизнеспособных клеток на поверхности немодифицированных матриц PNBV/PCL ($p < 0,05$). Доля живых клеток на матрицах с GF mix, VEGF, SDF-1 α достоверно не отличалась от данного показателя на культуральном пластике, что свидетельствовало о комфортности пребывания клеток на модифицированных поверхностях.

Максимальной пролиферативной активностью обладали клетки, культивируемые на поверхности культурального пластика и матрицах с GF mix: более 40,0% клеток на 1 мм² пребывали на различных стадиях пролиферации. На немодифицированных матрицах и матрицах с VEGF, SDF-1 α и bFGF от 30,0 до 40,0% клеток демонстрировали пролиферативную активность. Несмотря на то что достоверной разницы в уровне пролиферации клеток, культивируемых на различных поверхностях, выявить не удалось, стоит отметить, что нетканые полимерные матрицы с высокопористой структурой позволили клеткам сохранить пролиферативный потенциал вследствие возможности их миграции в более глубокие слои матриц в процессе увеличения своей популяции.

Формирование капилляроподобных 3D-структур из эндотелиальных клеток в Матригеле было самым полноценным при добавлении в среду культивирования комплекса GF mix: капилляроподобные структуры были более плотными, клетки выстраивались в несколько слоев и образовывали замкнутые сети.

Помимо улучшения жизнеспособности, пролиферации и ангиогенного потенциала диффузия комплекса GF mix в среду культивирования эндотелиальных клеток линии Ea. hu 926 стимулировала их противовоспалительную активность и усиление адгезивных контактов между собой, на что указали максимальные концентрации IL-10 (8,095 (7,46; 8,16) пг/мл) и VE-кадгерина (0,41 (0,37; 0,43) пг/мл) в среде культивирования клеток.

Сравнительные результаты долгосрочной имплантации биодеградируемых сосудистых графтов, модифицированных VEGF (модель придания функциональной активности трубчатому каркасу в процессе его изготовления) и RGD-пептидами (модель химической модификации поверхности готового каркаса)

Оценены результаты 12-месячной проходимости сосудистых графтов PHBV/PCL диаметром 2 мм, модифицированных VEGF или RGD-пептидами, а также изучены особенности ремоделирования элементов новообразованной сосудистой ткани на месте данных графтов.

Все оперированные животные дожили до предполагаемого срока вывода из эксперимента, все имплантированные графты оставались проходимыми, на что указали результаты УЗИ с функцией доплера, и не меняли своей формы и длины на всех сроках эксперимента, что выявлено в момент эксплантации графтов.

Спустя 12 месяцев имплантации сосудистые графты PHBV/PCL/VEGF или PHBV/PCL/RGD демонстрировали 75,0% проходимость (табл. 2).

Таблица 2

Частота формирования эндотелиального монослоя / встречаемости тромбов в просвете графтов на разных сроках имплантации, %

Графт	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
PHBV/PCL	0/50	0/75	25/75	25/50
PHBV/PCL/VEGF	75/25	50/50	75/25	75/25
PHBV/PCL/RGD	75/25	75/25	50/50	75/25

Высокопористая структура стенки графтов в совокупности с хемоаттрактантным и адгезивным эффектом модифицирующих агентов привели к активному привлечению из кровотока прогениторных эндотелиальных клеток, которые в последующем формировали полноценный эндотелиальный монослой на всей внутренней поверхности сосудистых графтов PHBV/PCL. Помимо этого, вплоть до 6 месяцев имплантации выявлялась более высокая клеточность стенки графтов с VEGF или RGD по сравнению с немодифицированными аналогами. Данный факт свидетельствует о сохранности биологической активности VEGF и RGD, позволившей ускорить формирование *in situ* ткани *de novo*.

Количественный анализ зон эксплантированных графтов, окрашенных антителами к CD 31, CD 34, vWF, коллагену I и IV типа, выявил статистически значимую разницу между RGD- или VEGF-модифицированными и немодифицированными графтами PHBV/PCL в отношении маркеров эндотелизации (CD 31, CD 34, vWF, $p < 0,001$) (рис. 7). При этом не об-

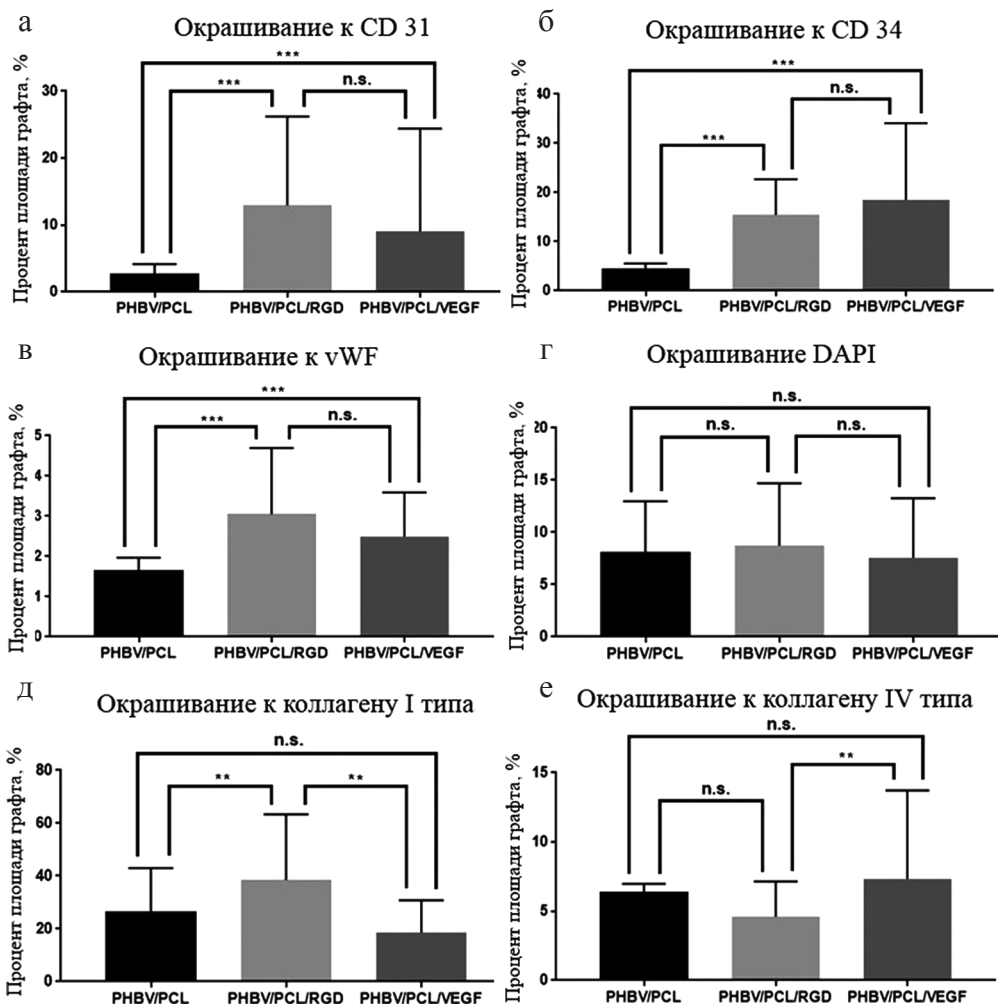


Рис. 7. Количественный анализ снимков эксплантированных сосудистых графтов, полученных методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии: а – окрашивание к CD31; б – окрашивание к CD34; в – окрашивание к vWF; г – окрашивание DAPI; д – окрашивание к коллагену I типа; е – окрашивание к коллагену IV типа; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; n.s. – отсутствие статистически значимых различий

наружено статистически значимых различий между графтами, модифицированными RGD-пептидами или VEGF, что позволяет предположить одинаковый вклад данных молекул в эндотелизацию графтов. Для исключения того, что данные различия могли быть обусловлены большей клеточностью RGD- или VEGF-модифицированных графтов, количественно оценили содержание DAPI по всем окрашиваниям и временным точкам, не выявив статистически значимых различий между группами. Статистически значимые различия по коллагену I типа получены лишь для графтов с RGD, а по коллагену IV типа – лишь для графтов с VEGF, что может быть объяснено различиями в клеточном ответе на RGD или VEGF, что ведет к изменениям экспрессии белков внеклеточного матрикса.

Наличие тромба в просвете графтов всегда препятствовало формированию элементов новообразованной сосудистой ткани на месте трубчатого каркаса вне зависимости от срока имплантации и варианта модификации.

Сравнительная оценка результатов имплантации биodeградируемых сосудистых графтов диаметром 2 мм с изолированно и послойно инкорпорированными VEGF, bFGF и SDF-1 α

Для оценки синергичного действия VEGF, bFGF и SDF-1 α разработан сосудистый протез, содержащий VEGF во внутренней 1/3 стенки, а bFGF и SDF-1 α – во внешних 2/3 стенки графта. В сравнительном аспекте изучены результаты имплантации графтов с содержанием одного из факторов (рис. 8).

После трех месяцев имплантации проходимость для всех типов протезов была одинаковой и составила 75,0%, а через 6 и 12 месяцев она снижалась до 50,0% для графтов с bFGF или SDF-1 α , достигала 75,0% для графтов с VEGF и 100,0% – для графтов с GF mix. Непроходимость графтов была обусловлена формированием тромба, перекрывавшего большую часть просвета графтов. В графтах с VEGF или GF mix неointима представлена тонким слоем, в образцах с bFGF или SDF-1 α – с вариабельной толщиной, без гиперплазии. Для оценки влияния биомолекул на сохранение эндотелизации PNBV/PCL графтов, образцы на первом этапе окрашивали на vWF (рис. 9).

Введение bFGF и SDF-1 α в дополнение к VEGF привело к увеличению содержания клеток CD 31+ на внутренней поверхности графтов через 6 и 12 месяцев имплантации, чего не было отмечено для графтов с введением только bFGF или SDF-1 α . При этом не выявлено специфических эффектов инкорпорированных биомолекул в отношении клеток CD 34+ (рис. 10).

Значительное содержание коллагеновых волокон присутствовало в стенке всех трансплантатов, но не было каких-либо существенных различий по количеству коллаген-продуцирующих клеток между разными типами графтов на всех временных точках (рис. 11).

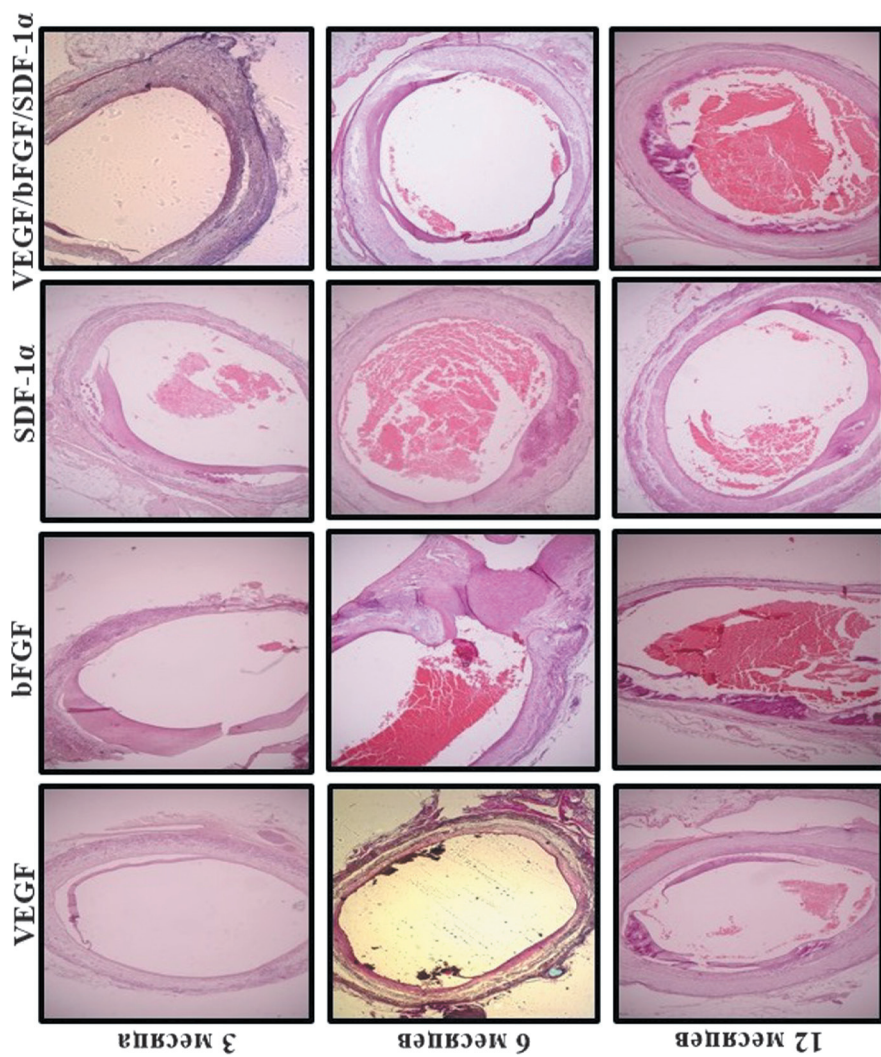
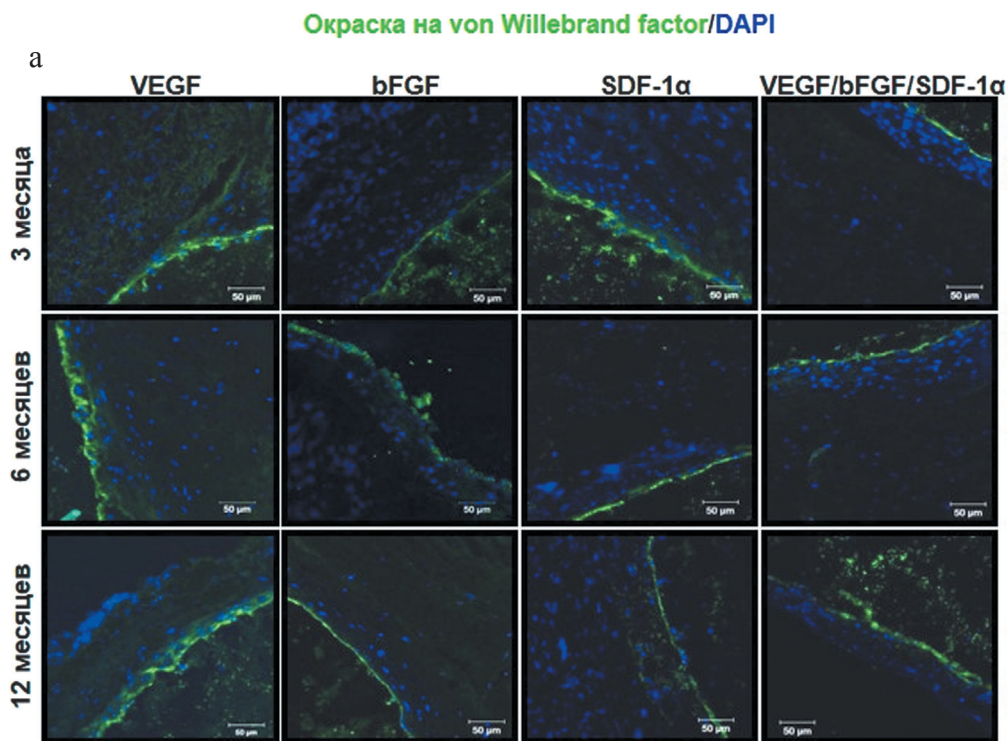


Рис. 8. Результаты гистологического исследования сосудистых графтов РНВВ/РСЛ, модифицированных комбинацией VEGF/bFGF/SDF-1 α или одним из этих факторов, через 3, 6 и 12 месяцев имплантации. Световая микроскопия. $\times 50$



б

Анализ изображений: окраска на vWF

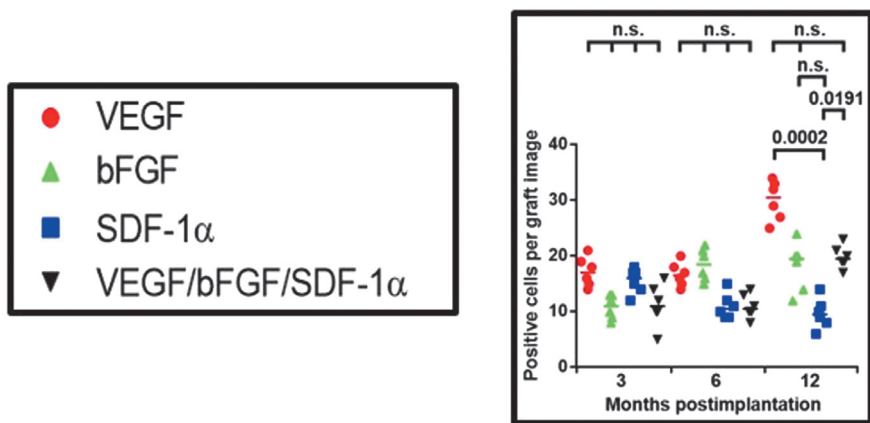


Рис. 9. Изображения конфокальной микроскопии с окраской на vWF и DAPI сосудистых протезов PHBV/PCL с одним из факторов VEGF, bFGF или SDF-1 α и комбинацией этих факторов через 3, 6 и 12 месяцев имплантации: а) окраска на vWF (зеленый) и DAPI (синий), $\times 200$; б) количественный анализ изображений; р-уровень представлен в числовом виде; n.s. – отсутствие достоверных отличий

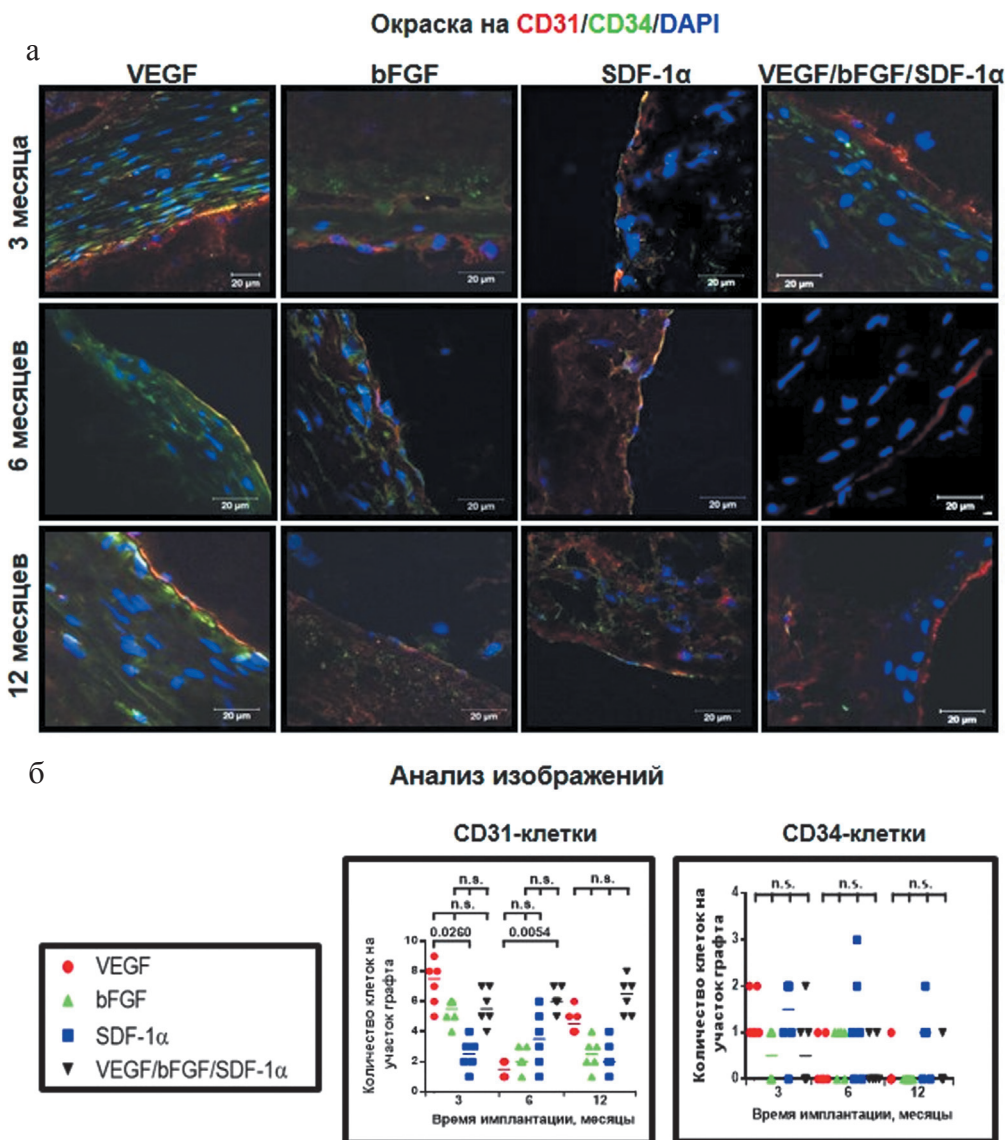


Рис. 10. Изображения конфокальной микроскопии с окраской на CD31, CD34 и DAPI сосудистых протезов PHBV/PCL с одним из факторов VEGF, bFGF или SDF-1 α и комбинацией этих факторов, через 3, 6 и 12 месяцев имплантации: а – окраска на CD31 (красный), CD34 (зеленый) и DAPI (синий), $\times 630$; б – количественный анализ изображений; р-уровень представлен в числовом виде; n.s. – отсутствие достоверных отличий

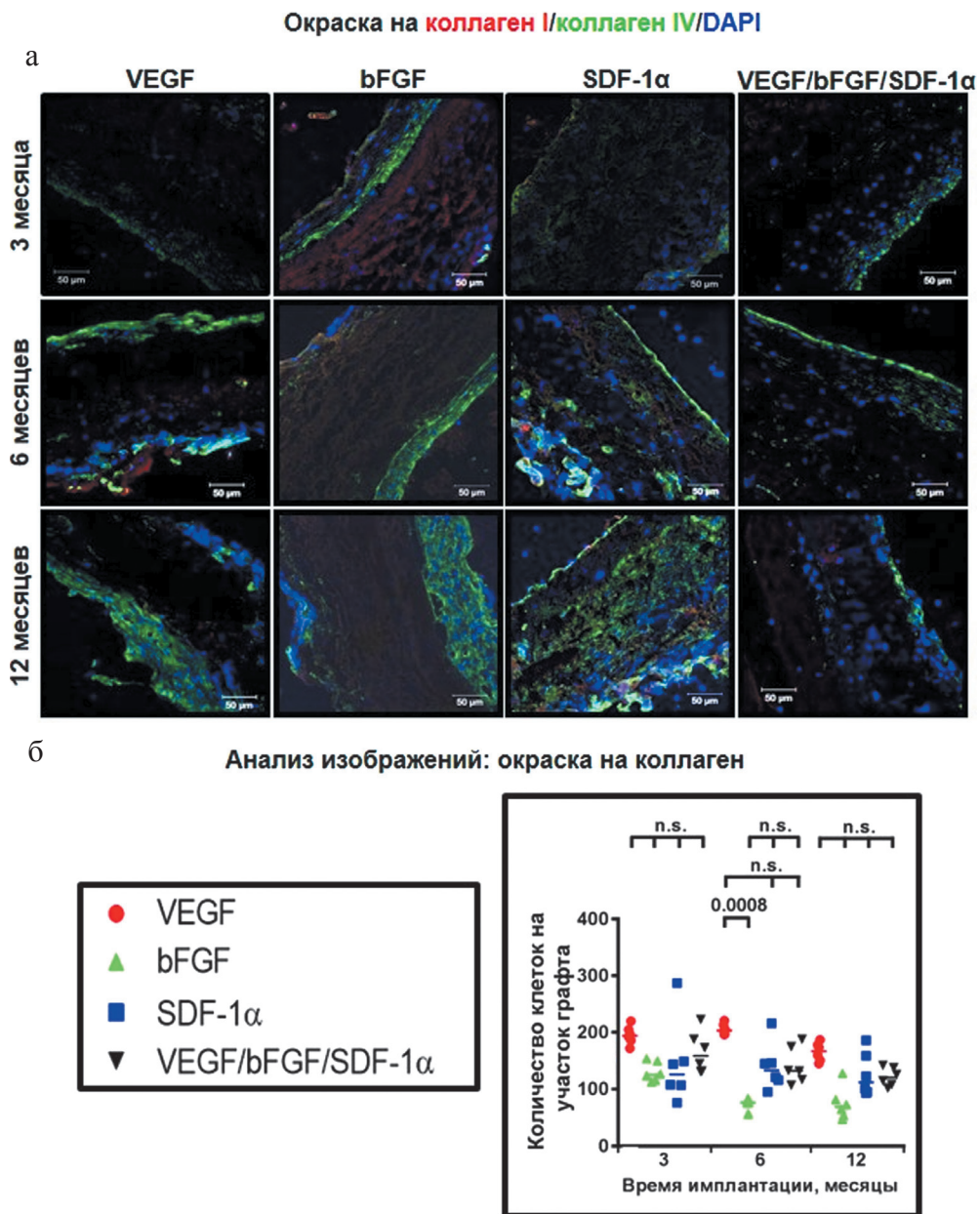
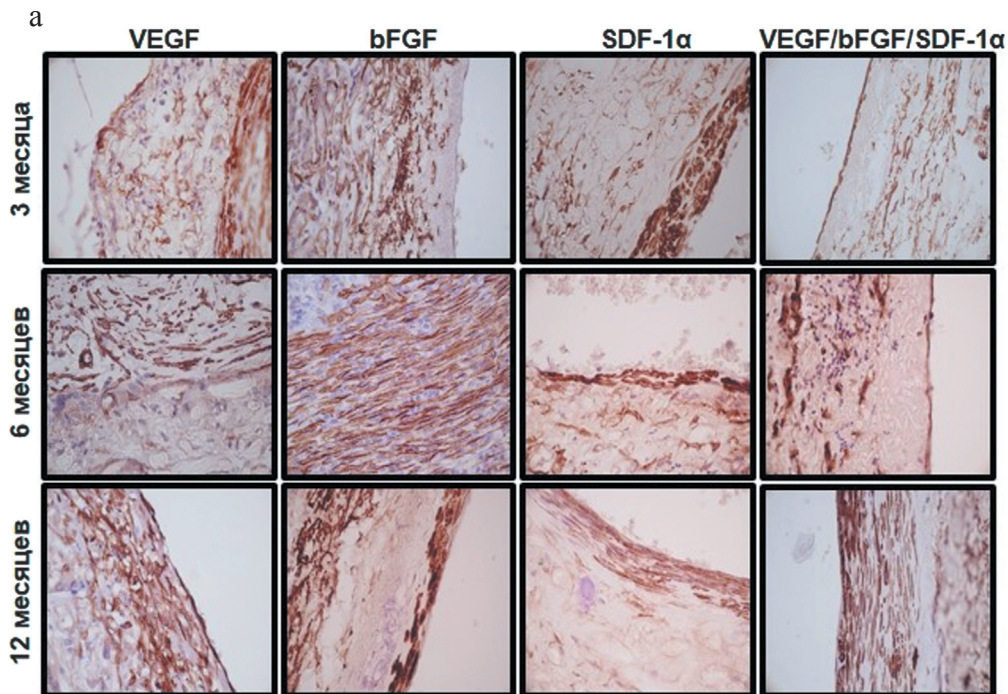


Рис. 11. Изображения конфокальной микроскопии с окраской на коллагены I, IV типа и DAPI сосудистых протезов PHBV/PCL с одним из факторов VEGF, bFGF или SDF-1 α и комбинацией этих факторов через 3, 6 и 12 месяцев имплантации: а – окраска на коллаген I (красный), коллаген IV (зеленый) и DAPI (синий), $\times 200$; б – количественный анализ изображения; р-уровень представлен в числовом виде; n.s. – отсутствие достоверных отличий

Окраска на α -актин гладкомышечных клеток



б

Анализ изображений: α -SMA

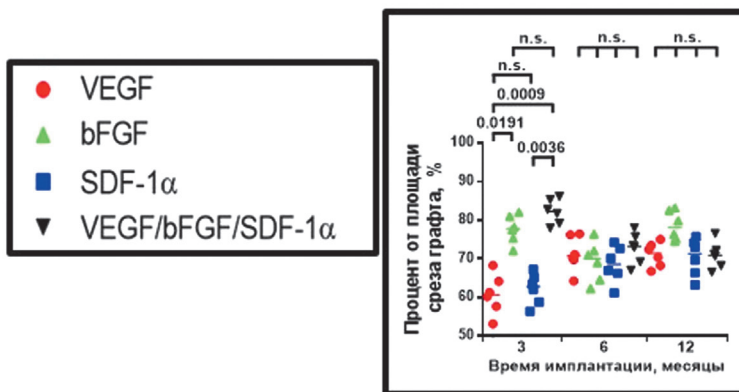


Рис. 12. Изображения световой микроскопии гистологических срезов сосудистых протезов PHBV/PCL с одним из факторов VEGF, bFGF или SDF-1 α и комбинацией этих факторов через 3, 6 и 12 месяцев имплантации: а – окраска на α -актин (коричневый), $\times 400$; б – количественный анализ изображений; р-уровень представлен в числовом виде; n.s. – отсутствие достоверных отличий

Для определения гладкомышечных клеток проведена иммуногистохимическая окраска эксплантированных образцов сосудистых графтов на α -SMA (рис. 12).

Большое количество α -SMA-позитивных клеток, формирующих группы и слои, определяли уже через 3 месяца имплантации в стенке графтов с bFGF и с GF mix. Вероятно, bFGF оказывает стимулирующее действие на образование гладкомышечного слоя. Спустя 12 месяцев имплантации слой гладкомышечных клеток выявлен во всех графтах.

Таким образом, показано, что bFGF и SDF-1 α самостоятельно не стимулировали эндотелизацию по сравнению с VEGF, однако поддерживали VEGF-индуцированную эндотелизацию сосудистых графтов, не оказывая влияния на привлечение коллаген-продуцирующих клеток. Кроме того, bFGF способствовал формированию гладкомышечного слоя, как самостоятельно, так и в комбинации с VEGF и SDF-1 α . Совместно с улучшенной морфологией и прочностными свойствами эти два эффекта способствовали 100,0% проходимости сосудистых протезов диаметром 2 мм с послойным инкорпорированием VEGF/bFGF/SDF-1 α по сравнению с графтами, содержащими один вид биомолекул.

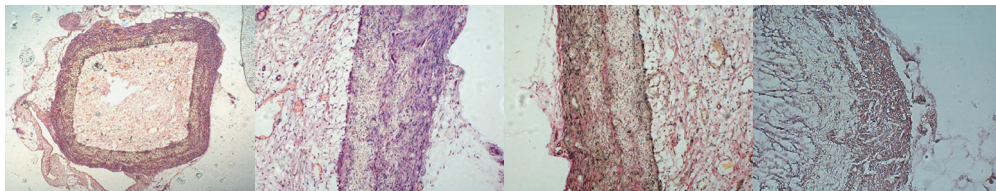
Изучение формирования элементов новообразованной сосудистой ткани и кальцификации в зоне локации сосудистых графтов PNBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм

На малой выборке продемонстрирована возможность придания функциональной активности трубчатому полимерному каркасу диаметром 2 мм посредством инкорпорирования в него ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул в процессе двухфазного электроспиннинга. Выявлена перспективность подхода послойного инкорпорирования нескольких ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул с учетом вектора направленности действия данных молекул на клетки.

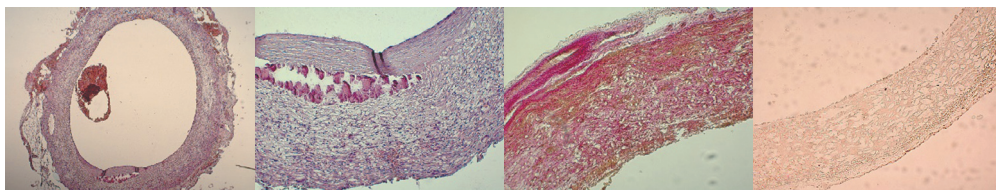
На расширенной выборке и в условиях максимального совпадения диаметра сосудистых протезов с аортой крысы изучена долгосрочная проходимость и особенности кальцификации сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix. Биodeградируемые сосудистые протезы PNBV/PCL (немодифицированный контроль, всего n = 60) и PNBV/PCL/GF mix (опыт: всего n = 60) диаметром 1,5 мм имплантированы в брюшную аорту крыс сроком на 1, 3, 6 и 12 месяцев (n = 15 на 1 точку вывода каждой разновидности протеза).

Через 12 месяцев имплантации 33,3% графтов PNBV/PCL оказались с тромбами, перекрывавшими практически весь внутренний просвет: была снижена клеточность стенок, отсутствовал эндотелий и не откладывался кальций. Просвет оставшихся 66,7% графтов PNBV/PCL был проходим (рис. 13).

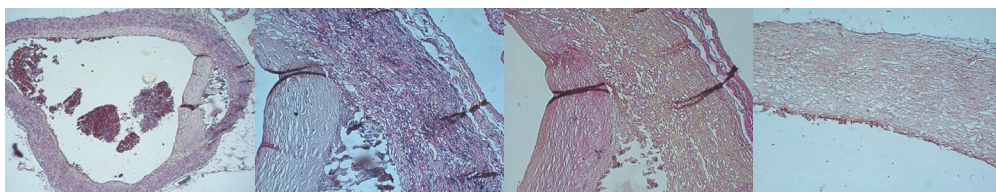
PHBV/PCL через 1 месяц имплантации



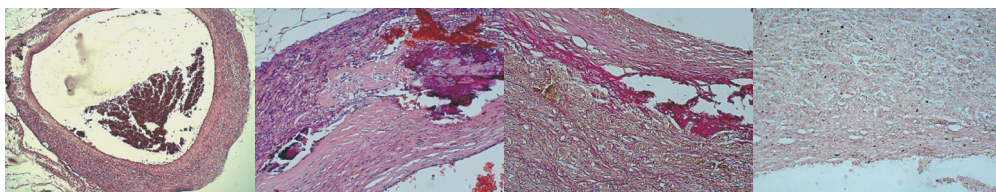
PHBV/PCL через 3 месяца имплантации



PHBV/PCL через 6 месяцев имплантации



PHBV/PCL через 12 месяцев имплантации



окраска гематоксилином-эозином
×50

×200

окраска
по Ван-Гизону,
×200

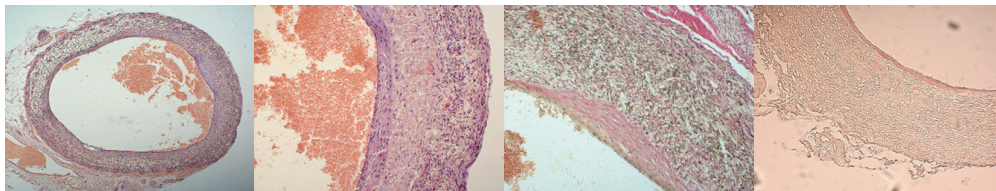
окраска
на орсеин, ×200

Рис. 13. Результаты гистологического исследования эксплантированных немодифицированных сосудистых графтов PHBV/PCL диаметром 1,5 мм

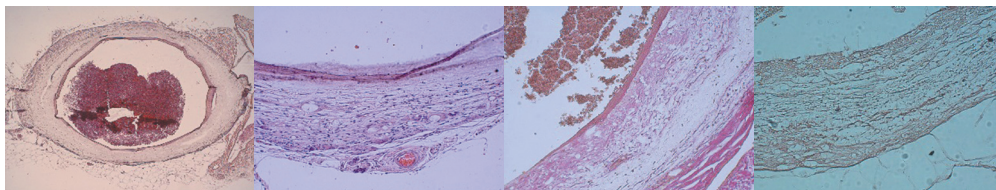
В стенке 33,3% проходимых графтов выявлено умеренное гранулематозное воспаление, которое, однако, не привело к сужению просвета графтов и нарушению формирования неоинтимы.

Все животные с имплантированными на 12 месяцев графтами PHBV/PCL/GF mix дожили до окончания эксперимента. При изучении эксплантированных образцов выявлено, что 93,3% графтов PHBV/PCL/GF mix были полностью проходимы (рис. 14).

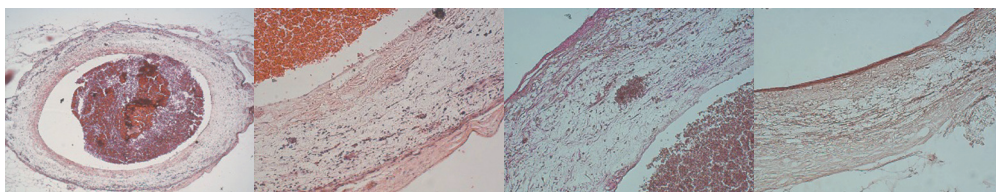
PHBV/PCL/GF mix через 1 месяц имплантации



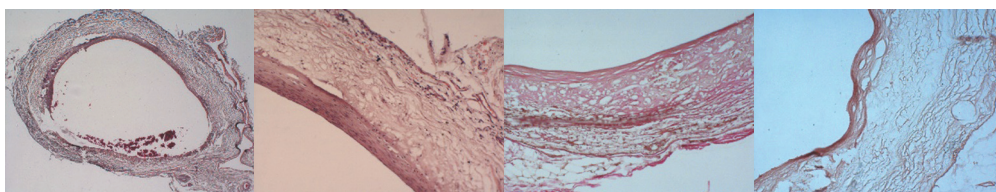
PHBV/PCL/GF mix через 3 месяца имплантации



PHBV/PCL/GF mix через 6 месяцев имплантации



PHBV/PCL/GF mix через 12 месяцев имплантации



окраска гематоксилином-эозином
×50

×200

окраска
по Ван-Гизону,
×200

окраска
на орсеин, ×200

Рис. 14. Результаты гистологического исследования эксплантированных сосудистых графтов PHBV/PCL/GF mix диаметром 1,5 мм

В одном графте выявлен обтурирующий реканализированный тромб. Клеточность стенок графтов носила умеренный характер и была более выражена в наружных 2/3 стенок. Ни в одном случае не зафиксировано гранулематозного воспаления, как в ряде случаев в немодифицированных графтах с тем же сроком имплантации.

Внутренняя поверхность графтов PHBV/PCL/GF mix со свободным просветом выстлана тонкой неоинтимой, покрытой монослоем зрелых

эндотелиальных клеток CD 31+, CD 34-, vWF+, тогда как слой эндотелиоцитов на внутренней поверхности графтов PNBV/PCL был прерывистым и состоял не только из зрелых эндотелиальных клеток CD 31+, CD 34-, vWF+, но и клеток с переходным фенотипом CD 31+, CD 34+, vWF+, что демонстрирует нестабильность эндотелиального слоя и его постоянное обновление.

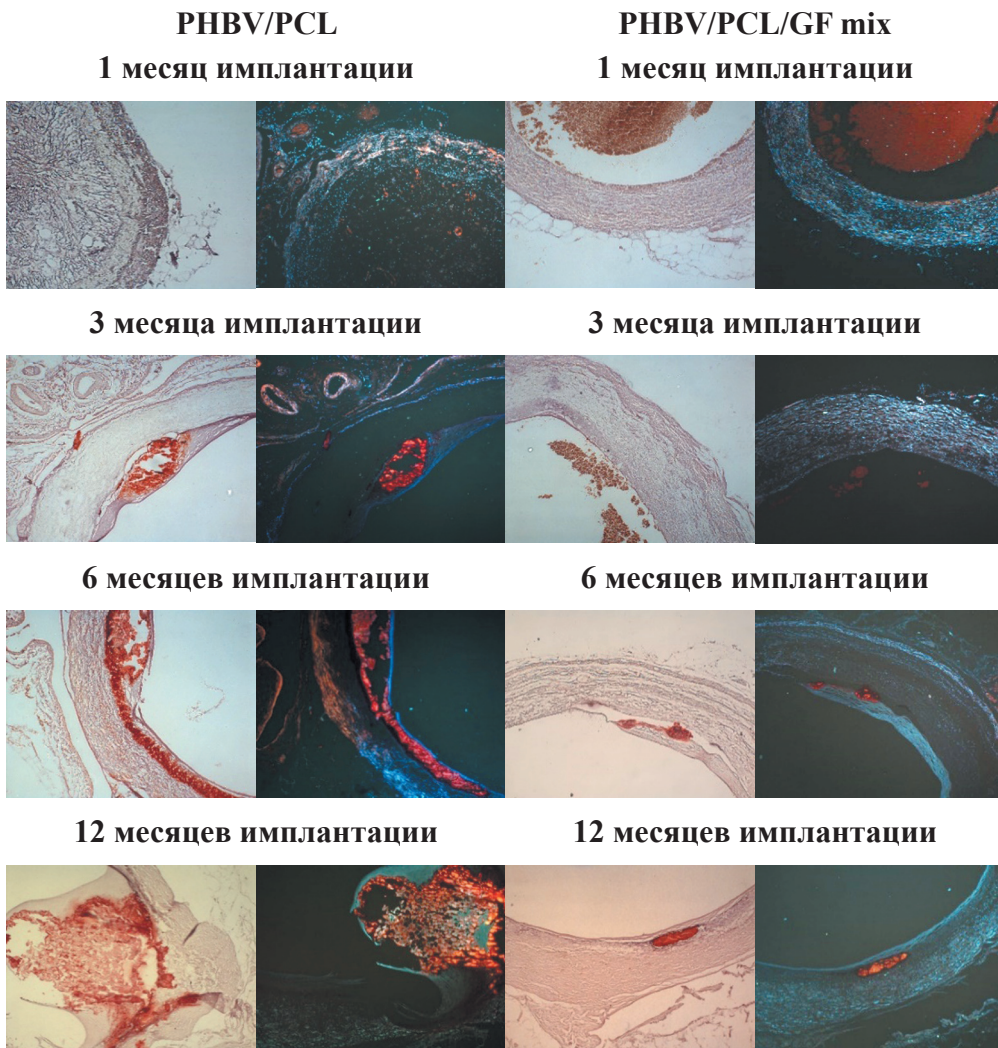


Рис. 15. Результаты световой и флуоресцентной микроскопии срезов эксплантированных сосудистых графтов диаметром 1,5 мм, окрашенных ализариновым красным (ярко-красный цвет кристаллов кальция) и ядерным красителем Dapi (синий цвет ядер клеток). $\times 100$

Субэндотелиальный слой коллагена IV типа, а также волокна коллагена I и IV типов в толще стенок и в наружных капсулах графтов определяли вне зависимости наличия или отсутствия модификации графтов.

При оценке взаимосвязи количества внутриклеточного и субэндотелиального vWF выявлено, что через 6 месяцев и далее в сосудистых графтах с GF mix увеличение секреции субэндотелиального vWF сопровождалось снижением количества внутриклеточного vWF ($r = -0,548$ для 12 месяцев имплантации; $r = -0,414$ для 6 месяцев имлантации; $p < 0,05$). Этому сопутствовала отрицательная корреляция между количеством зрелых эндотелиальных клеток CD 31+, CD 34– и уровнем внутриклеточного vWF. Максимум данных проявлений зарегистрирован в графтах с GF mix через 6 месяцев имплантации ($r = -0,451$; $p < 0,05$). Подобной динамики не выявлено в немодифицированных аналогах.

Таким образом, меньшее содержание внутриклеточного vWF на фоне его большего отложения в субэндотелиальном пространстве свидетельствует о меньшей активизации эндотелиальных клеток в процессе их жизнедеятельности на поверхности графтов с GF mix, а значит, о большей комфортности пребывания.

Формирование аморфно-кристаллического кальция в стенке сосудистых протезов диаметром 1,5 мм на основе PNBV/PCL начало определяться через 3 месяца имплантации. Однако подверженность кальцификации стенки графтов PNBV/PCL/GF mix была ниже, чем PNBV/PCL (рис. 15). Через 12 месяцев имплантации крупнокристаллический кальций обнаружен во всех проходимых графтах PNBV/PCL и в 66,7% проходимых графтов PNBV/PCL/GF mix. Данные находки были подтверждены результатами элементного анализа, который выявил в графтах PNBV/PCL/GF mix более рыхлую структуру кальцинатов, по своему составу соответствующих предшественникам гидроксиапатитов, тогда как в графтах PNBV/PCL кальцификаты были представлены в виде кальцийдефицитного и сформированного гидроксиапатита.

Заключение

Биодеградируемый сосудистый протез PNBV/PCL с улучшенной морфологией и послойным инкорпорированием VEGF во внутреннюю треть стенки графта, а bFGF и хемоаттрактантной молекулы SDF-1 α – во внешние 2/3 стенки, обладал оптимальной морфологией и физико-механическими свойствами. При сравнительном изучении результатов долгосрочной имплантации данных графтов в брюшную часть аорты крыс выявлена их высокая проходимость как при имплантации графтов диаметром 2 мм (проходимость 100,0% – через 12 месяцев), так и при имплантации графтов диаметром 1,5 мм (проходимость 93,3% – через 12 месяцев). В аналогичный временной период проходимость сосудистых протезов

зов PNBV/PCL с одним ростовым фактором или с RGD-пептидами составила 75,0%, а немодифицированных аналогов – 66,7%. При этом сосудистые графты PNBV/PCL/GF mix были покрыты изнутри монослоем эндотелиальных клеток, а в толще их стенок выявляли значительное количество клеточных элементов и белков внеклеточного матрикса. Количественный анализ структурных элементов новообразованной сосудистой ткани, сформированной на основе сосудистых графтов, модифицированных RGD-пептидами или комплексом ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, не выявил достоверной разницы. Однако совокупность полученных данных (механические свойства и итоговая проходимость, устойчивость эндотелизации внутренней поверхности и баланс внутриклеточной и субэндотелиальной секреции фактора фон Виллебранда) указала на преимущества модифицирования графтов комплексом GF mix.

Особенности формирования новообразованной ткани на месте сосудистых протезов PNBV/PCL/GF mix в ходе долгосрочной имплантации косвенно указали на сохранение активности инкорпорированных VEGF, bFGF и SDF-1 α , а также их способность содружественного участия в синхронизации вектора воздействия на клеточное поведение *in situ*. Известно, что длительный неэффективный фагоцитоз полимерного материала способен приводить к развитию хронического гранулематозного воспаления. Присутствие комплекса биоактивных молекул GF mix в составе сосудистых графтов PNBV/PCL способствовало не только полному нивелированию признаков умеренного гранулематозного воспаления, которое спустя 12 месяцев имплантации сопровождало формирование новообразованной ткани в 33,3% немодифицированных аналогов, но и оказало положительный паракринный эффект на функциональную стабильность эндотелиальных клеток в монослое, покрывавшем внутреннюю поверхность графтов. Помимо этого, в сосудистых протезах PNBV/PCL/GF mix выявлено снижение выраженности и распространенности кальцификации стенки. Снижение кальцификации в модифицированных графтах могло быть обусловлено как отсутствием признаков гранулематозного воспаления, так и присутствием в толще стенок модифицированных графтов большего количества клеток – регуляторов кальций-фосфорного обмена, в роли которых могут выступать гладкомышечные, эндотелиальные клетки и клетки адвентиции.

Выводы

1. Разработан состав полимерной композиции из 5% раствора полигидроксибутирата/валерата и 10% раствора поликапролактона (в соотношении 1 : 2), пригодной выступить в качестве полимерного трубчатого каркаса сосудистого протеза.

2. Разработана технология изготовления функционально-активного биодеградируемого сосудистого протеза малого диаметра методом двухфазного электроспиннинга, заключающаяся в послойном инкорпорировании в структуру протеза VEGF – во внутреннюю 1/3 стенки, а bFGF и SDF-1 α – во внешние 2/3 стенки протеза. Для приближения архитектоники внутренней поверхности графтов к структуре естественного внеклеточного матрикса внутренний слой протеза формируется из полимерных нитей нанометрового диаметра.
3. Введение в состав полимерной композиции полигидроксибутирата/валерата приводит к улучшению гемосовместимых свойств *in vitro* трубчатых каркасов на основе полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона без критичного изменения сроков их гидролитической деградации.
4. Модифицирование трубчатого каркаса из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона посредством послойного инкорпорирования в его состав ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул приблизило предел прочности и модуль Юнга созданных сосудистых протезов к свойствам нативных сосудов в отличие от протезов, модифицированных RGD-пептидами.
5. Доказана сохранность биологической активности VEGF, bFGF и SDF-1 α , инкорпорированных в состав сосудистого протеза из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона. В экспериментах *in vitro* это выразилось в увеличении адгезии в 4,08 раза, жизнеспособности – в 1,2 раза, пролиферации эндотелиальных клеток – до 40,0%.
6. Сосудистые протезы из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона с послойным инкорпорированием VEGF, bFGF и SDF-1 α через 12 месяцев имплантации в брюшную часть аорты крыс сохраняли проходимость в 93,3% случаев. При этом сосудистые протезы, модифицированные RGD-пептидами, оставались проходимыми лишь в 75,0%, а немодифицированные аналоги – в 66,7% случаев. Синегризм воздействия VEGF, bFGF и SDF-1 α способствовал формированию гладкомышечного слоя, образованию коллагена IV типа на внутренней поверхности и в стенке и ускорению эндотелизации внутренней поверхности биодеградируемых графтов со стабилизацией базальной активности эндотелиальных клеток в монослое.
7. Улучшенная топография поверхности сосудистых протезов с послойным инкорпорированием VEGF, bFGF и SDF-1 α исключала образование аневризм, а комплексное влияние данных дифференцировочных факторов на клеточный отклик после имплантации протезов в сосудистое русло привело не только к ускоренному формированию *in situ* элементов сосудистой ткани, но и к нивелирова-

нию гранулематозного воспаления и снижению на 33,3% распространенности и выраженности кальцификации в стенке графтов.

Практические рекомендации

Для изготовления биodeградируемого трубчатого каркаса, способного выступить в качестве основы сосудистого протеза малого диаметра, целесообразно использовать комбинацию биосовместимых полимеров PNBV/ PCL в концентрациях и соотношениях полимеров в растворе, не сокращающих срок службы конечного изделия в организме.

С целью стимуляции регенерации кровеносного сосуда малого диаметра на основе полимерного биodeградируемого каркаса рекомендуется пролонгированная доставка комплекса из VEGF, bFGF и SDF-1 α в место имплантации, что может быть обеспечено посредством инкорпорирования данных дифференцировочных факторов в полимерный каркас.

Для достижения оптимального сочетания структурных, физико-механических, биосовместимых и функциональных свойств биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра и с целью последующего образования на его основе полностью биологического кровеносного сосуда *in situ* целесообразно использовать технологию двухфазного электроспиннинга для формирования трубчатого каркаса с послойным инкорпорированием ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Антонова Л.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Сергеева Е.А., Васюков Г.Ю., Сейфалиан А.М., Барбараиш Л.С. Биомеханическое ремоделирование биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра *in situ* // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. XVIII. – № 2. – С. 99–109.
2. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bFGF, SDF-1 α и VEGF на процессы формирования *in vivo* тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 96–109.
3. Антонова Л.В., Сергеева Е.А., Бабич О.О., Просеков А.Ю., Глушкова Т.В., Груздева О.В., Кузьмина А.А., Барбараиш Л.С. Изучение кардиотоксичности продуктов гидролитической деградации трубчатых полимерных матриксов, пригодных выступить в качестве сосудистого имплантата малого диаметра // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2015. – № 3. – С. 6–11.

4. **Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Барбараиш Л.С.** Использование метода электроспиннинга в создании биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра: проблемы и решения (Обзор) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2015. – № 3. – С. 12–22.
5. **Севостьянова В.В., Головкин А.С., Антонова Л.В., Глушкова Т.В., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С.** Модификация матрицков из поликапролактона сосудистым эндотелиальным фактором роста для потенциального применения в разработке тканеинженерных сосудистых графтов // *Гены & Клетки*. – 2015. – Том X. – № 1. – С. 91–97.
6. **Антонова Л.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Торопова Я.Г., Великанова Е.А., Головкин А.С.** Особенности биорезорбции клеточных и бесклеточных пленочных матрицков из полиоксиданов и поликапролактона в условиях хронического долгосрочного эксперимента // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (часть 1). – С. 17–23.
7. **Антонова Л.В., Мухамадияров Р.А., Миронов А.В., Бураго А.Ю., Великанова Е.А., Сидорова О.Д., Кудрявцева Ю.А., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С.** Оценка биосовместимости биодеградируемого сосудистого графта малого диаметра из полигидроксипропаноата/валерата и поликапролактона: морфологическое исследование // *Гены & Клетки*. – 2015. – Т. X. – № 2. – С. 71–77.
8. **Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Глушкова Т.В., Шишкова Д.К., Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Севостьянова В.В., Пенская Т.Ю., Барбараиш Л.С.** Оценка тромборезистентных свойств сосудистых графтов на основе биорезорбируемых полимеров // *Все материалы. Энциклопедический справочник*. – 2016. – № 10. – С. 15–20.
9. **Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Ханова М.Ю., Севостьянова В.В., Цепочкина А.В., Эльгудин Я.Л., Барбараиш Л.С.** Оценка *in vitro* активности ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул, инкорпорированных в полимерные матрицксы на основе полигидроксипропаноата/валерата и поликапролактона // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 89–101.
10. **Матвеева В.Г., Антонова Л.В., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С.** Пептидные последовательности, имитирующие внеклеточный матрицк – перспективный способ биофункционализации сердечно-сосудистых имплантатов // *Молекулярная медицина*. – 2016. – Т. 14. – № 6. – С. 19–26.
11. **Севостьянова В.В., Антонова Л.В., Барбараиш Л.С.** Подходы к модификации искусственных матрицков биологически активными молекулами для применения в тканевой инженерии кровеносных сосудов // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 11 (часть 9). – С. 1960–1970.
12. **Насонова М.В., Шишкова Д.К., Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кудрявцева Ю.А., Барбараиш О.Л., Барбараиш Л.С.** Результаты субкутантной имплантации полимерных матрицков на основе поликапролактона и полигидроксипропаноата/валерата, модифицированных ростовыми факторами // *Современные технологии в медицине*. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 7–18.

13. **Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Сейфалиан А.М., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Сергеева Е.А., Глушкова Т.В., Кривкина Е.О., Насонова М.В., Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.** Сравнительное тестирование *in vitro* биодegradуемых сосудистых имплантатов для оценки перспективы использования в тканевой инженерии // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2015. – № 4. – С. 34–41.
14. **Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Севостьянова В.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Миронов А.В., Бурого А.Ю., Барбараш Л.С.** Эффективность использования биоактивных молекул в создании функциональных биодegradуемых сосудистых графтов малого диаметра // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2017. – № 6. – С. 85–93.
15. **Antonova L.V., Seifalian A.M., Kutikhin A.G., Sevostyanova V.V., Krivkina E.O., Mironov A.V., Burago A.Y., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Sergeeva E.A., Vasyukov G.Y., Kudryavtseva Y.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Bioabsorbable bypass grafts biofunctionalized with RGD have enhanced biophysical properties and endothelialisation tested *in vivo* // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – V. 7. – Article 136. – P. 1–10.
16. **Antonova L.V., Krivkina E.O., Sergeeva E.A., Sevostyanova V.V., Burago A.Yu., Burkov N.N., Hryachkova O.N., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Biofunctionalization of nonwoven complex oriented scaffolds with distinct differentiation molecules for the directed tissue regeneration // *AIP Conference Proceedings*. – 2016. – V. 1760. – № 1. – P. 020001–1 – 020001–5.
17. **Antonova L.V., Seifalian A.M., Kutikhin A.G., Sevostyanova V.V., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Glushkova T.V., Senokosova E.A., Vasyukov G.Yu., Krivkina E.O., Burago A.Yu., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Conjugation with RGD peptides and incorporation of vascular endothelial growth factor are equally efficient for biofunctionalization of tissue-engineered vascular grafts // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V. 17. – № 11. – Article 1920. – P. 1–11.
18. **Sevostyanova V.V., Matveeva V.G., Antonova L.V., Velikanova E.A., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Krivkina E.O., Vasyukov G.Yu., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Constructing a blood vessel on the porous scaffold modified with vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor // *AIP Conference Proceedings*. – 2016. – V. 1783. – № 1. – P. 020204–1 – 020204–5.
19. **Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Elgudin Ya.L., Barbarash L.S.** *In situ* vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules // *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. – 2018. – V. 7. – № 2. – P. 25–36.
20. **Antonova L.V., Burago A.Yu., Mironov A.V., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Y.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Polyhydroxybutyrate/valerate/polycaprolactone small-diameter vas-

cular graft: experimental study of integration into organism // *AIP Conference Proceedings*. – 2015. – V. 1683. – № 1. – P. 020010–1 – 020010–4.

21. **Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Kutikhin A.G., Mironov A.V., Krivkina E.O., Shabaev A.R., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Sergeeva E.A., Burago A.Y., Vasyukov G.Y., Glushkova T.V., Kudryavtseva Y.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Vascular endothelial growth factor improves physico-mechanical properties and enhances endothelialization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ϵ -caprolactone) small-diameter vascular grafts *in vivo* // *Frontiers in Pharmacology*. – 2016. – V. 7. – Article 230. – P. 1–8.

Монография

22. **Барбараш Л.С., Антонова Л.В., Кудрявцева Ю.А., Севостьянова В.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Кутихин А.Г.** Биодegradуемые сосудистые графты. Методы и подходы к модификации / Под ред. Л.С. Барбараша, Л.В. Антоновой. – Новосибирск: АРЕАЛ, 2016. – 128 с.

Патенты

23. Способ изготовления биорезорбируемого гибридного сосудистого импланта малого диаметра: пат. 2504406 Рос. Федерация: МПК⁵¹ А61L 27/58 / Л.В. Антонова, А.С. Головкин, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН) (RU). – № 2012149663; заявл. 21.11.2012; опубл. 20.01.2014, Бюл. № 2.
24. Тканеинженерный биодegradуемый сосудистый имплант: пат. 2642259 Рос. Федерация: МПК⁵¹ А61L 27/54 / Л.В. Антонова, Ю.А. Кудрявцева, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (RU). – № 2016123645; заявл. 14.06.2016; опубл. 24.01.2018, Бюл. № 3.

Материалы конференций

25. **Антонова Л.В., Сейфалиан А.М., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С.** Возможности модифицирования биодegradуемых сосудистых графтов малого диаметра с целью ранней эндотелизации *in vivo* // *Вестник трансплантологии и искусственных органов: материалы VIII Всероссийского съезда трансплантологов*. – 2016. – Т. 18, прил. – С. 184–185.
26. **Kutikhin A.G., Antonova L.V., Seifalian A.M., Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Shabaev A.R., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Sergeeva E.A., Krivkina E.O., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.** Modification of small-diameter vascular grafts with vascular endothelial growth factor has an advantage over mo-

dification with RGD-peptides // *Abstracts BMT 2016. Biomedical Engineering. Biomedizinische Technic.* – 2016. – V. 61. – S. 75.

27. **Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараш Л.С.** Биофункционализация биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра VEGF, bFGF и SDF-1 α : результаты экспериментального исследования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов: материалы III Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов».* – 2017. – Т. 19, прил. – С. 197.

Список сокращений

Me	– медиана
ЭДА	– этилендиамин
a. Mammaria	– внутренняя грудная артерия
α -SMA	– α -актин гладкомышечных клеток
bFGF	– основной фактор роста фибробластов
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
ePTFE	– политетрафторэтилен
GF	– ростовой фактор
GF mix	– комбинация ростовых факторов и хемоаттрактантных молекул VEGF/bFGF/SDF-1 α
HUVEC	– эндотелиальные клетки пупочной вены человека
PCL	– поликапролактон
RGD	– аргинин–глицин–аспарагиновая кислота
PHBV	– поли(гидроксibuтират-ко-гидроксивалерат)
SDF	– стромальный фактор
VEGF	– сосудистый эндотелиальный фактор роста
v. Saphena	– подкожная вена нижней конечности
vWF	– фактор фон Виллебранда

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Арзуманов С.В., Готье С.В.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сахарный диабет является острейшей проблемой здравоохранения во всем мире. В развитых странах это заболевание стало основной причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН). До 30% нуждающихся в трансплантации почки пациентов больны диабетом [Kramer, 2018]. В Российской Федерации около 43% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа имеют осложнение в виде диабетической нефропатии [Дедов и др., 2015]. По данным UNOS (United Network for Organ Sharing), за 2016 год в США количество трансплантаций почки пациентам с сахарным диабетом превысило количество трансплантаций пациентам с другими первичными причинами ХПН в популяции [Hart et al., 2018].

Существует несколько вариантов заместительной почечной терапии для больных диабетом с терминальной стадией ХПН. Это, в первую очередь, проведение сеансов диализа, а также трансплантация почки в сочетании с инсулинотерапией или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, позволяющая благодаря функционированию последней обходиться без инсулинотерапии. Трансплантация островков Лангерганса, выделенных из донорской поджелудочной железы, может использоваться у пациентов во время трансплантации почки или после таковой, однако она менее эффективна из-за снижения выживаемости и функциональной активности бета-клеток, обусловленного сложностями процедуры изоляции островков и недостаточного кровоснабжения в месте имплантации (ветви воротной вены) [Lehmann et al, 2015]. Трансплантация же целого органа обеспечивает организм хорошо васкуляризованными бета-клетками, что является залогом их эффективного и длительного функционирования. Таким образом, трансплантация поджелудочной железы является наиболее радикальным методом лечения сахарного диабе-

та 1-го типа, позволяющим на длительное время обеспечить нормализацию гликемии без применения инсулинотерапии.

Трансплантация почки и поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го типа по сравнению с пересадкой только почки несет в себе следующие преимущества: улучшенное качество жизни, свобода от введения экзогенного инсулина в сочетании с эугликемией, нормализацией уровня гликозилированного гемоглобина, отсутствием необходимости постоянного контроля гликемии, ограничений в диете. При этом возможно наступление стабилизации или даже улучшения состояния вторичных осложнений сахарного диабета, и что крайне важно, – предотвращение развития диабетической нефропатии в пересаженной почке. Однако существует серьезный периоперативный риск развития хирургических и инфекционных осложнений, что приводит к необходимости применения жестких критериев селекции донорской поджелудочной железы и реципиентов, и как следствие, к значительному уменьшению доступности данного вида хирургической помощи. В связи с этим целесообразно проведение научного исследования, посвященного изучению всех этапов подготовки и выполнения трансплантации поджелудочной железы и определению ее роли в лечении наиболее грозного осложнения сахарного диабета 1-го типа – диабетической нефропатии.

Степень разработанности темы исследования

Выполненная ранее в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) серия сочетанных с почкой трансплантаций поджелудочной железы показала принципиальную эффективность данного оперативного вмешательства в лечении сахарного диабета 1-го типа и терминальной диабетической нефропатии. Однако низкая доступность, обусловленная строгими требованиями к качеству донорской поджелудочной железы, повышенная вероятность развития хирургических осложнений, характерная для данного оперативного вмешательства, и возможность выполнения других вариантов трансплантации стали основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Разработать клиническую стратегию трансплантации поджелудочной железы и почки у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной стадией диабетической нефропатии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные характеристики доступного донорского пула и выявить факторы, влияющие на возможность изъятия донорской поджелудочной железы и результаты ее трансплантации.
2. Сравнить сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы с изолированной трансплантацией почки больным сахарным диабетом 1-го типа в аспекте ранних послеоперационных осложнений.
3. Сравнить методы пузырьного и кишечного дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы в аспекте возможного развития ранних и поздних осложнений.
4. Провести анализ состояния углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в раннем послеоперационном периоде после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки.
5. Оценить влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на прогрессирование вторичных осложнений сахарного диабета в отдаленные послеоперационные сроки.
6. Оценить отдаленные результаты выживаемости реципиентов и трансплантатов при различных вариантах трансплантационного лечения диабетической нефропатии.
7. Определить критерии отбора пациентов для выполнения им сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Научная новизна и практическая значимость

Проведены клинико-лабораторные исследования доступных посмертных доноров, на основании которых определены критерии пригодности поджелудочной железы к последующей трансплантации.

Проведен сравнительный анализ ранних и отдаленных клинических результатов у реципиентов, перенесших сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы, и реципиентов, перенесших изолированную трансплантацию почки, который дал возможность определить критерии отбора реципиентов для того или иного варианта трансплантационного лечения терминальной стадии диабетической нефропатии.

Определены критерии отбора пациентов на сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы.

Предложен алгоритм органной трансплантации поджелудочной железы и почки пациентам с диабетической нефропатией, что позволит наиболее рационально и эффективно использовать потенциал как посмертного, так и, в определенных случаях, прижизненного донорства в лечении данной патологии.

Методология и методы исследования

Работа основана на ретроспективном анализе лечения 92 пациентов, страдающих сахарным диабетом 1-го типа и терминальной диабетической нефропатией, которым в период с 2001-го по 2015 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) были проведены различные варианты трансплантации. При выполнении работы применялись клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, пункционная биопсия почечного трансплантата с морфологическим исследованием полученного материала. Также были изучены клинико-лабораторные показатели 95 посмертных доноров за период с 2010-го по 2014 г., которые рассматривались как потенциальные доноры поджелудочной железы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование критериев оценки донорского пула поджелудочной железы и выбранные предикторы, определяющие целесообразность изъятия поджелудочной железы, позволяют повысить эффективность последующей ее трансплантации.
2. Выбор метода дренирования (кишечный или пузырьный) панкреатического экзокринного секрета существенно влияет на отдаленные результаты сочетанной трансплантации поджелудочной железы.
3. Результаты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы имеют лучшие показатели по сравнению с изолированной пересадкой трупной почки пациентам с сахарным диабетом 1-го типа.
4. Критерии отбора пациентов для проведения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом клинических наблюдений и проведенных исследований, длительностью и регулярностью наблюдения за пациентами, перенесшими трансплантацию, использованием современных клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 28 июня 2018 года на конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции Центрального феде-

рального округа России с международным участием «Нефрологические и хирургические проблемы трансплантации почки и диализа» (Москва, 2016 г.); Юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию диализной службы и 25-летию трансплантации почки в Воронеже, – «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Воронеж, 2017 г.).

Внедрение результатов работы

Результаты работы исследования внедрены в клиническую практику хирургического отделения № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в отделении трансплантации почки и сосудистой хирургии в урологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работы, опубликованные по теме диссертации

По материалам исследования опубликованы 38 научных работ, из них 15 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение.

Общая характеристика клинических наблюдений, методов исследования

Доноры поджелудочной железы

Тип исследования: одномоментный. **Критерии включения:** в нашем исследовании был проведен ретроспективный анализ донорских карт 95 мультиорганных доноров в возрасте до 45 лет, которые рассматривались как возможные доноры поджелудочной железы в период с 1 января 2010 года по 31 декабря 2013; возраст 45 лет был выбран как максимально возможный для изъятия поджелудочной железы, доноры старше этого возраста в исследовании не рассматривались. **Критерии исключения:** остановка сердечной деятельности до начала мультиорганного изъятия.

Среди потенциальных доноров поджелудочной железы были 82 мужчины и 13 женщин, 75 доноров были представителями европеоидной расы, 23 – монголоидной. Смерть доноров наступала вследствие черепно-мозговой травмы ($n = 75$), острого нарушения мозгового кровообращения ($n = 18$) и других причин ($n = 2$).

Все исследуемые доноры были разделены на две группы: I группу составили доноры, у которых была выполнена эксплантация поджелудочной железы или был отказ по парамедицинским причинам, но оценка поджелудочной железы была проведена ($n = 42$), II группу – доноры, где изъятие решено было не проводить по медицинским показаниям ($n = 53$).

Оценивались следующие показатели: возраст, вес, рост, ИМТ, раса, время нахождения в реанимации, причина смерти, смерть мозга / биологическая смерть, применение катехоламинов; показатели крови: натрий, амилаза, креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, гемоглобин, общий белок, альбумин, глюкоза.

Для всех доноров был рассчитана сумма баллов шкалы пригодности поджелудочной железы до изъятия (Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score – P-PASS) [Vinkers, 2008].

Решение о возможности изъятия органа принималось на основании общеклинических данных донора, количестве примененных катехоламинов, расширенного биохимического исследования крови, ультразвукового исследования брюшной полости на предмет выпота и фиброза поджелудочной железы и визуальной оценки поджелудочной железы хирургом, выполняющим эксплантацию.

Техника изъятия панкреатодуоденального комплекса

В качестве метода консервации при посмертном донорстве использовалась интракорпоральная гипотермическая перфузия комплекса абдоминальных органов через двухбаллонный трехпросветный катетер, установленный в абдоминальную аорту после тотальной лапаротомии или стернофренолапаротомии, мобилизации правых отделов толстой кишки. В качестве раствора для перфузии – Кустодиол (НТК), регистрационный номер П N014656/01 производства Др. Франц Келер Хеми ГмбХ, Германия, объемом 10 литров. Далее проводилась диссекция области гепатодуоденальной связки с одновременной оценкой вариантного артериального кровоснабжения печени, выделение собственной печеночной, общей печеночной артерий и чревного ствола до аорты, идентификация гастродуоденальной, селезеночной, левой желудочной, aberrантных правой и левой печеночной артерий, дорзальной панкреатической артерии, дистальное лигирование и отсечение общего желчного протока.

При выявлении «стандартной» артериальной анатомии выполнялось лигирование гастродуоденальной артерии, прошивание и отсечение селезеночной артерии в месте ее отхождения от чревного ствола, отсечение чревного ствола с аортальной площадкой; далее выполнялось рассечение портальной вены на 1 см выше ее вхождения в поджелудочную железу и изъятие печени.

При наличии aberrантной правой печеночной артерии проводилась идентификация уровня ее отхождения от верхней мезентериальной артерии и ее взаиморасположения к нижней панкреатодуоденальной артерии, которая является необходимой для сохранения жизнеспособности головки поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. В случаях обнаружения отхождения дорзальной панкреатической артерии от общей печеночной артерии пересечение общей печеночной артерии производили дистальнее места отхождения дорзальной панкреатической артерии.

Далее выполнялось вскрытие сальниковой сумки по большой кривизне желудка, его отсечение с помощью сшивающего аппарата типа «GIA» на уровне привратника, отсечение этим же аппаратом тонкой кишки на уровне связки Трейца, брыжейки тонкого и толстого кишечника, оголялась передневерхняя поверхность поджелудочной железы. После чего, используя селезенку как держатель, не касаясь поджелудочной железы, проводилась мобилизация поджелудочной железы из забрюшинного пространства с идентификацией и пересечением нижней брыжеечной вены и верхней брыжеечной артерии, и наконец, извлечение панкреатодуоденального комплекса единым блоком с селезенкой из тела донора.

Ex situ панкреатодуоденальный комплекс подготавливался к трансплантации: поочередно лигировались дистально селезеночная артерия и вена, селезенка отделялась от трансплантата, хвост и тело поджелудочной железы постепенно освобождались от окружающей жировой клетчатки с перевязкой всех малых сосудистых структур. Обе культы двенадцатиперстной кишки укрывались кисетными серо-серозными швами. В случаях, когда планировалась трансплантация с использованием дуоденоцистоанастомоза, двенадцатиперстная кишка максимально резецировалась, не затрагивая области Фатерова соска и устья дополнительного панкреатического протока.

Затем проводилось дополнительное прошивание корня брыжейки. Далее приступали к подготовке основных сосудистых структур панкреатодуоденального комплекса, для чего мобилизовалась портальная вена; с целью удлинения ее до 2 см выполнялась реконструкция артериального русла путем анастомозирования селезеночной артерии и верхней брыжеечной артерии трансплантата со вставкой из бифуркации подвздошных сосудов донора (так называемый Y-graft) для формирования единого мобильного артериального устья. При обнаружении свободной дорзальной панкреатической артерии последняя в обязательном порядке анастомозировалась с одной из вышеперечисленных артериальных структур.

Эксплантация почек проводилась как последний стандартный этап мультиорганного изъятия.

Прижизненная донорская нефрэктомия выполнялась с использованием лапароскопической или мануал-ассистированной лапароскопической

техники, далее осуществлялась экстракорпоральная перфузия почечного трансплантата раствором Кустодиол в объеме 1000–2000 мл.

Подбор пары «донор–реципиент»

В случаях посмертного донорства подбор пары «донор–реципиент» осуществлялся на основе совпадения групп крови системы АВ0 и учета совпадения по антигенам главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Пересадка почки от живого донора выполнялась только при генетическом родстве с реципиентом, на основе совпадения по группе крови системы АВ0.

Реципиенты

Тип исследования: ретроспективный. **Критерии включения:** в исследование включались совершеннолетние пациенты, страдающие сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной нефропатией ($n = 92$), со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м², которым в период с января 2010 года по январь 2018 года была выполнена первичная сочетанная аллотрансплантация почки и поджелудочной железы (I группа, $n = 34$), первичная изолированная трансплантация почки (II группа, $n = 59$) от живого (группа IIa, $n = 33$) или умершего донора (группа IIб, $n = 26$), выполненные в период с 2001-го по 2015 год включительно, с отрицательной перекрестной лимфоцитотоксической пробой.

Включение пациентов в ту или иную группу осуществлялось на основании наличия родственного донора и приверженности пациента к определенному виду хирургического вмешательства на основе информирования о возможных достоинствах и недостатках каждого варианта трансплантации.

Критерии исключения: наличие предоперационной HLA-сенсibilизации, т. е. уровень предрасположенных панель-реактивных антител $> 5\%$, положительная перекрестная лимфоцитотоксическая проба в анамнезе, и АВ0-несовместимая родственная трансплантация почки.

Максимальный срок наблюдения за реципиентами сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составил 8 лет, за реципиентами только почки – 15 лет.

Все пересаженные органы от умерших были получены после диагностики смерти мозга, причиной которой были черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения или асфиксия.

Техника выполнения трансплантации

Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки выполнялась через тотальную срединную лапаротомию с мобилизацией правых

отделов толстого кишечника по линии Тольди для доступа в забрюшинное пространство к нижней полой вене и подвздошным сосудам. Трансплантат поджелудочной железы размещался в правом латеральном канале и подвздошной ямке. Артериальное устье панкреатодуоденального комплекса, представленное вставкой донорской бифуркации подвздошных сосудов, анастомозировалось с общей или наружной подвздошной артерией по типу «конец в бок». Формировалось соустье между портальной веной трансплантата и общей подвздошной веной или нижней полой веной реципиента. В случаях пузырьного дренирования поджелудочная железа располагалась по типу «голова вниз», анастомоз между донорской дуоденум и мочевым пузырем реципиента накладывался циркулярным сшивающим аппаратом. В случаях дренирования в тонкую кишку использовался такой же тип расположения трансплантата поджелудочной железы. Дуоденоюноанастомоз формировался ручным двухрядным швом на расстоянии 35–40 см от связки Трейца. При выполнении кишечного дренирования с использованием дуоденодуоденоанастомоза панкреатодуоденальный комплекс располагался по типу «голова вверх». Межкишечный анастомоз накладывался на границе нисходящей и горизонтальной части двенадцатиперстной кишки реципиента однорядными узловыми серозно-мышечно-подслизистыми швами.

Почечный трансплантат располагался в левой подвздошной ямке. Артерия почечного трансплантата преимущественно анастомозировалась с наружной подвздошной, реже общей подвздошной артерией реципиента по типу «конец в бок». В ряде случаев накладывалось соустье между артерией трансплантата и внутренней подвздошной артерией реципиента по типу «конец в конец». Венозный отток формировался по типу «конец в бок» с наружной или общей подвздошной веной реципиента. Далее накладывался прямой уретероцистоанастомоз рассасывающейся непрерывной нитью.

Изолированная трансплантация почки осуществлялась по той же методике, которая использовалась при сочетанной трансплантации, но в качестве доступа к магистральным сосудам использовался клюшкообразный забрюшинный доступ. Обязательным пунктом было дренирование правого и левого латерального канала, а также малого таза реципиента.

Режимы иммуносупрессии

Всем реципиентам проводилась четырехкомпонентная иммуносупрессивная терапия. Индукционная терапия была обязательной и состояла из внутривенного введения до реперфузии трансплантата метилпреднизолона в стартовой дозе 10 мг на килограмм, с дальнейшим ежедневным двукратным снижением дозы на протяжении 4–5 суток. Далее реципиенты получали метилпреднизолон в пероральной форме в дозе 16 мг в

сутки. Базиликсимаб вводился внутривенно до или одновременно с началом операции в дозе 20 мг, повторное введение проводилось на 4-е сутки после операции в той же дозе. Основной поддерживающей терапией было применение такролимуса, который назначался *per os* на 2–5-е сутки после операции в дозировке 0,15–0,2 мг/кг в сутки. Целевой концентрацией такролимуса в крови считались следующие значения: в течение первого месяца – 9–12 мг/кг, со 2-го по 6-й месяц – 8–10 мг/кг, далее 6–8 мг/кг. Микофеноловая кислота назначалась в дозировке 1440 мг в сутки в течение первых 2–3 недель, далее дозировка снижалась до 720 мг в сутки. Третьим компонентом поддерживающей иммуносупрессии являлся метилпреднизолон. Его дозировка постепенно (1 раз в 1–2 недели) снижалась, и в преобладающем количестве наблюдений препарат отменялся на сроках от 2 до 6 месяцев после трансплантации.

Лечение доказанной результатами морфологического исследования биопсии почечного трансплантата острой реакции отторжения стадии Banff 1–2А проводилось метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг в сутки в течение 3–5 суток. Отторжение стадии Banff 2B–3 купировалось с помощью назначения антилимфоцитарных препаратов (АТГ – Fresenius в дозе 1–2 мг/кг/сут, АТГАМ в дозе 10 мг/кг/сут, Тумоглобулин в дозе 1 мг/кг/сут) на срок 5–7 дней.

В случаях гуморального отторжения для терапии использовалась комбинация плазмообмена (4–7 сеансов), внутривенного введения иммуноглобулина G в низких дозах (кумулятивная доза до 30 г) и введения ритуксимаба в дозе 500 мг внутривенно на последнем этапе лечения.

Клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг реципиентов

Лабораторный мониторинг включал в себя общий анализ крови; биохимический анализ крови, включающий альбумин, общий белок, общий билирубин, креатинин, амилазу, С-пептид, инсулин, мочевины, глюкозу, аланинаминотрансферазу и аспаратаминотрансферазу; коагулограмму: протромбиновый индекс, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, D-димер. Проводился анализ мочи с исследованием уровня альфа-амилазы и микроскопией осадка. Контролировались уровни амилазы, креатинина в отделяемом по дренажам брюшной полости.

Глюкозотолерантный тест проводился с приемом 75 г глюкозы, растворенной в 200 мг воды и контролем уровня глюкозы в крови пациента в трех временных точках: натощак, через 2 часа и через 4 часа после введения.

Ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства проводили на ежедневной основе в раннем послеоперацион-

ном периоде, использовался также режим цветного доплеровского картирования. Отмечалось наличие/отсутствие скоплений жидкости около трансплантатов или в малом тазу. Оценивалась целостность паренхимы трансплантата поджелудочной железы, гемодинамика в ее магистральных сосудах. Оценивались размер трансплантированной почки, толщина паренхимы, наличие/отсутствие расширения чашечно-лоханочной системы, характеристики гемодинамики в магистральных сосудах почки и сосудах коркового вещества. Исследование проводилось на аппарате Prosound SSD-4000 SV (производство Японии), с использованием конвексного и линейного датчиков.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием проводилась на аппарате «Somatom Sensation 64, Siemens» (Германия). Оценивались размеры и сохранность кровообращения пересаженных органов, наличие скоплений жидкости около трансплантатов, экставазация контрастного вещества.

Фиброгастродуоденоскопия проводилась в случаях подозрения на желудочно-кишечное кровотечение, в том числе для осмотра и выявления дефектов в зоне кишечного анастомоза или донорской дуоденум. В случаях гематурии в обязательном порядке выполнялась цистоскопия.

Пункционная биопсия почечного трансплантата выполнялась в обязательном порядке при отсутствии его начальной функции в течение 2 недель после операции. Использовались биопсийный пистолет GT-GUN 2.2 (GTA, Италия), одноразовые биопсийные иглы типа «TruCat» диаметром 16Ga или 18Ga; манипуляция проводилась в условиях перевязочного кабинета под ультразвуковым контролем.

Диагностика реакции отторжения почечного трансплантата основывалась на данных морфологического и иммуногистохимического исследования пункционного биоптата. Диагностика отторжения поджелудочной железы основывалась на резком снижении уровня амилазы в моче реципиентов в случаях пузырьного дренирования, нарушении эугликемии. Перкутанная биопсия поджелудочной железы не проводилась по соображениям безопасности.

Критерии функционирования органов

Первичная функция почки – восстановление водовыделительной и азотовыделительной функции почки на 1–2-е сутки после операции. Первичная функция поджелудочной железы – снижение уровня гликемии или его стабилизация в течение 24 часов после операции без введения инсулина. Отсроченная функция почечного трансплантата – потребность в проведении гемодиализа в первые 7 суток после трансплантации. Отсроченная функция поджелудочной железы – необходимость ежедневного введения

экзогенного инсулина в количестве >30 Ед. в течение 5–10 суток после трансплантации. Первично не функционирующий трансплантат – трансплантат, кровоснабжение которого подтверждено инструментальными исследованиями, но так и не восстановивший функцию.

Конечные точки исследования

1. Смерть пациента.
2. Утрата функции трансплантата поджелудочной железы.
3. Утрата функции почечного трансплантата.

Утратой функции поджелудочной железы считалось возобновление введения экзогенного инсулина. Утратой функции почечного трансплантата считалось начало диализной терапии. В структуре утраты функции трансплантатов учитывалась смерть реципиента с функционирующим трансплантатом.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ StatSoft Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для ненормально распределенных количественных данных указывали медиану, интерквартильный размах, при необходимости – максимальное и минимальное значения. При анализе динамических изменений признаков в группах использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Для сравнения групп количественных данных использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Для сравнения частот наблюдаемых признаков в группах везде использован точный критерий Фишера. Для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным применялся логистический регрессионный анализ.

Оценка кумулятивной пропорциональной выживаемости реципиентов и трансплантатов проводилась по методу Каплана–Мейера. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью непараметрического логарифмического рангового критерия.

Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

Отбор потенциальных доноров поджелудочной железы и почки

Клинико-демографическая характеристика потенциальных доноров поджелудочной железы

Потенциальные доноры поджелудочной железы (возраст <45 лет) составили 35,2% от всего донорского пула за 4 полных года (2010–2013). При этом панкреатодуоденальный комплекс был изъят только в 28 слу-

чаях, что составило 10,3% от всех доноров и 29,5% от потенциальных доноров поджелудочной железы (рис. 1).

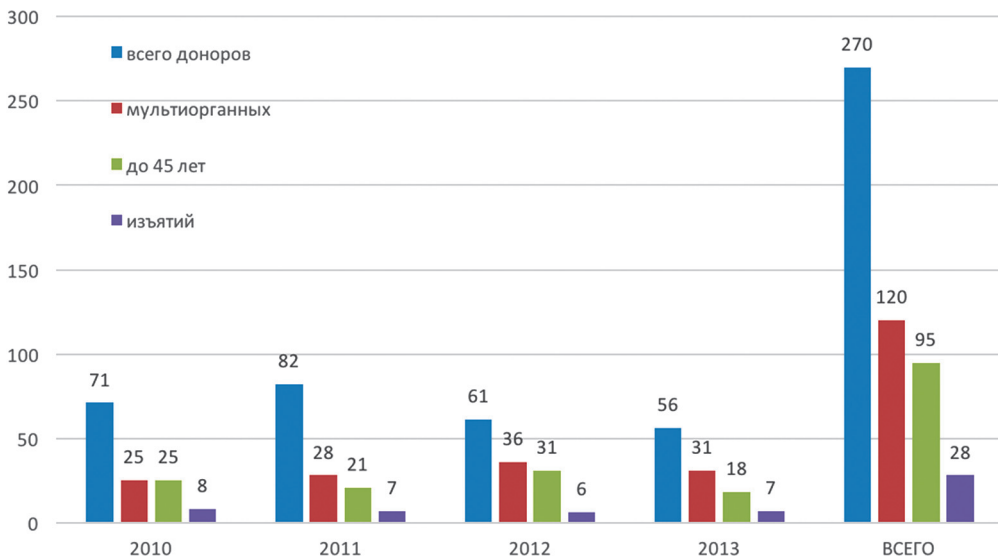


Рис. 1. Количество изъятий поджелудочной железы и общий донорский пул 2010–2013 гг.

Причинами отказа от изъятия по медицинским показателям (группа II, $n = 53$) стали гипернатриемия ($n = 15$), гиперамилаземия ($n = 5$), повышенный уровень АЛТ и АСТ ($n = 7$), тяжелая постгеморрагическая анемия ($n = 4$), антропометрические показатели ($n = 5$), наличие выпота в брюшной полости и отека поджелудочной железы ($n = 9$), фиброза и жировой дистрофии поджелудочной железы ($n = 3$), опухоль головки поджелудочной железы ($n = 1$). Изолированная гипернатриемия определялась в 7 случаях. У некоторого количества доноров эти факторы обнаруживались в сочетании (табл. 1).

Помимо этого, в 14 случаях эксплантация не выполнялась по парамедицинским причинам (особенности аллокации органов).

Сравнение показателей I и II групп потенциальных доноров

Проведена сравнительная оценка доноров I группы (оцененных как пригодные для изъятия поджелудочной железы) и II группы по антропометрическим, лабораторным показателям, времени нахождения в ОРИТ, применению вазопрессорных аминов (табл. 2).

Мы отметили, что среди всех показателей статистически достоверные различия между I и II группой были выявлены по медианам возраста (28 лет против 32 лет), индекса массы тела (23,1 против 24,2), уровню на-

трия (146 ммоль/л против 156 ммоль/л), АЛТ (26,5 Ед/л против 37 Ед/л), креатинина (93 мкмоль/л против 111,5 мкмоль/л), мочевины (5,5 ммоль/л против 8 ммоль/л). Однако с клинической точки зрения только медиана уровня натрия в плазме крови доноров II группы выходила за пределы

Таблица 1

Медицинские причины отказа от изъятия поджелудочной железы. Группа доноров II

Показатели	n	Причина	n
Натрий сыворотки >160 ммоль/л	15	Выпот брюшной полости, отек поджелудочной железы	9
Панкреатическая амилаза >60 Ед./л	5	Фиброз и жировая дистрофия поджелудочной железы	3
АСТ, АЛТ >40 Ед./л	7	Опухоль головки поджелудочной железы	1
Общий белок <45 г/л	9	Антропометрические показатели	5
Гемоглобин <70 г/л	4		

Таблица 2

Сравнительная характеристика I и II групп доноров на основе лабораторных, антропометрических и прочих показателей

Показатель	I группа (n = 42) Медиана [25%–75% диапазон]	II группа (n = 53) Медиана [25%–75% диапазон]	Уровень значимости p < 0,05
Возраст	28 [22–31]	32 [23–41]	0,019
Рост, см	175 [170–180]	175 [160–190]	0,583
Вес, кг	75 [70–75]	75 [70–85]	0,025
ИМТ	23,1 [22,8–24,5]	24,2 [23,1–27,68]	0,018
Время в ОРИТ, сутки	2 [1–2]	2 [1–3]	0,298
Натрий, ммоль/л	146 [129–154]	156 [147–168]	0,004
Амилаза, Ед./л	90 [39,5–153,5]	125 [58–392]	0,171
Креатинин, мкмоль/л	93 [72,5–117]	111,5 [81–163]	0,040
Мочевина, ммоль/л	5,5 [4,6–7,7]	8 [5,8–10,8]	0,001
АСТ, Ед./л	42,5 [28–80]	71 [30–128]	0,071
АЛТ, Ед./л	26,5 [17–38]	37 [25–66]	0,039
Гемоглобин, г/л	100 [92–137]	114 [90–131]	0,804
Общий белок, ммоль/л	64 [54–68]	57,5 [49–66]	0,159
Альбумин, ммоль/л	33,5 [25–41,5]	30 [25–36]	0,556
Глюкоза, ммоль/л	8 [6–9,8]	7 [5,4–10]	0,753
Норадреналин, мкг	0 [0–0,03]	0 [0–100]	0,958
Допамин, мкг	3,5 [0–7]	5 [2–9]	0,233

нормальных значений и составила 156 (147–168) ммоль/л. Различия других лабораторных показателей и факторов (пол, причина смерти) в этих группах не были достоверными ($p > 0,05$).

Модель вероятности изъятия поджелудочной железы

С учетом полученных результатов нами была проанализирована регрессионная модель вероятности изъятия поджелудочной железы. Регрессорами были выбраны факторы, имевшие достоверное различие в исследуемых группах: возраст, индекс массы тела, содержания в крови креатинина и мочевины, натрия и АЛТ, а также решение об изъятии печени (табл. 3).

Таблица 3

Смоделированная вероятность отказа от поджелудочной железы

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Уровень значимости $p < 0,05$
Константа	-18,4714	6,256198	8,71728	0,003
Переменная				
Натрий	0,0896	0,032814	7,44787	0,006
Креатинин	0,0025	0,008761	0,08439	0,771
Возраст	0,0347	0,043151	0,64546	0,421
Мочевина	0,1761	0,124926	1,98605	0,158
ИМТ	0,0758	0,101711	0,55520	0,456
АЛТ	0,0037	0,005404	0,46483	0,495
Печень (отказ)	1,3170	0,406175	10,51323	0,001

Данная модель определяет вероятность признания донора не пригодным для изъятия поджелудочной железы с чувствительностью 83,7% и специфичностью 82,3%. Однако учитывая незначимое влияние некоторых перечисленных выше факторов, была предложена упрощенная модель (табл. 4).

Вероятность отказа высчитывается по формуле: $P = 1/1 - e^{-z}$, где $z = -13,278 + Na$ (ммоль/л) $\times 0,0771 +$ Мочевина (ммоль/л) $\times 0,2273 + 1,4293 \times$ отказ от изъятия печени. Данная модель предсказывает вероятность признания поджелудочной железы не пригодной для трансплантации с чувствительностью 82,0% и чуть меньшей специфичностью – 77,2% (рис. 2).

Согласно полученным значениям коэффициентов при фиксированных прочих переменных, отказ от изъятия печени увеличивает вероятность отказа от поджелудочной железы в 4 раза. К примеру, вероятность отказа от поджелудочной железы у донора с уровнями Na 145 ммоль/л, мочеви-

Таблица 4

Упрощенная модель вероятности отказа от донорской поджелудочной железы

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Хи-квадрат Вальда	Уровень значимости $p < 0,05$
Константа	-13,278	4,284687	9,60385	0,002
Переменная				
Натрий	0,0771	0,027845	7,67354	0,005
Мочевина	0,2273	0,092044	6,09574	0,013
Печень (отказ)	1,4293	0,361171	15,66037	0,00007

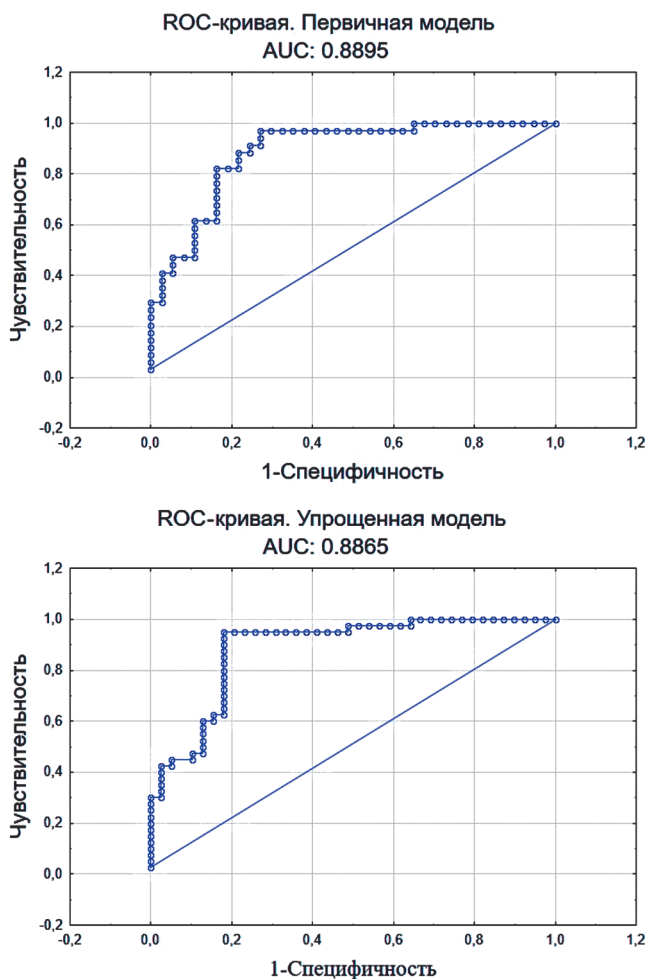


Рис. 2. Сравнительный ROC-анализ двух моделей вероятности отказа

ной 6,0 ммоль/л, у которого планируется изъятие поджелудочной железы, составляет лишь 32%. А у донора с уровнями Na 160 ммоль/л, мочевиной 12,0 моль/л – 85%.

Анатомические особенности кровоснабжения поджелудочной железы

В 14,2% мы наблюдали анатомические вариации кровоснабжения поджелудочной железы в виде aberrантной правой печеночной артерии, являвшейся ветвью верхней брыжеечной артерии (n = 2), и дополнительной дорзальной артерии поджелудочной железы, являвшейся ветвью общей печеночной артерии (n = 2). Эти трансплантаты были в дальнейшем успешно пересажены после соответствующей реконструкции артериального русла.

Особенности раннего послеоперационного периода у пациентов при различных вариантах трансплантации

Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки. Ранний послеоперационный период (группа I)

Хирургические особенности сочетанной трансплантации

Медиана ишемии панкреатодуоденального комплекса составила 6,2 [3,9–11,1] часа, при этом этап обработки трансплантата занимал в среднем 1,4 [1,2–2,4] часа. Первичная функция трансплантата поджелудочной железы наблюдалась в 93,9% (n = 31).

С течением времени хирургическая техника сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки менялась: первые 19 трансплантаций поджелудочной железы были проведены с наложением дуоденоцистоанастомоза, следующие 14 операций – с наложением межкишечного анастомоза: дуоденоюноанастомоза в 10 случаях, и дуоденодуоденоанастомоза в 4 случаях (рис. 3).

При выполнении трансплантации с пузырным дренированием экзокринного секрета в качестве дополнительного этапа операции в 11 случаях была проведена дистальная резекция двенадцатиперстной кишки трансплантата с удалением горизонтальной и восходящей частей, не затрагивающая область Фатерова соска и малого дуоденального соска. При использовании аппаратного шва резекция двенадцатиперстной кишки была выполнена во всех случаях (n = 6) (рис. 4).

Основным сосудом реципиента, использованным для восстановления кровоснабжения поджелудочной железы, стала правая общая подвздошная артерия реципиента, задействованная в 84,8% случаев (n = 28). В остальных случаях артериальный анастомоз накладывался с правой наружной подвздошной артерией реципиента (n = 5). Венозный отток в

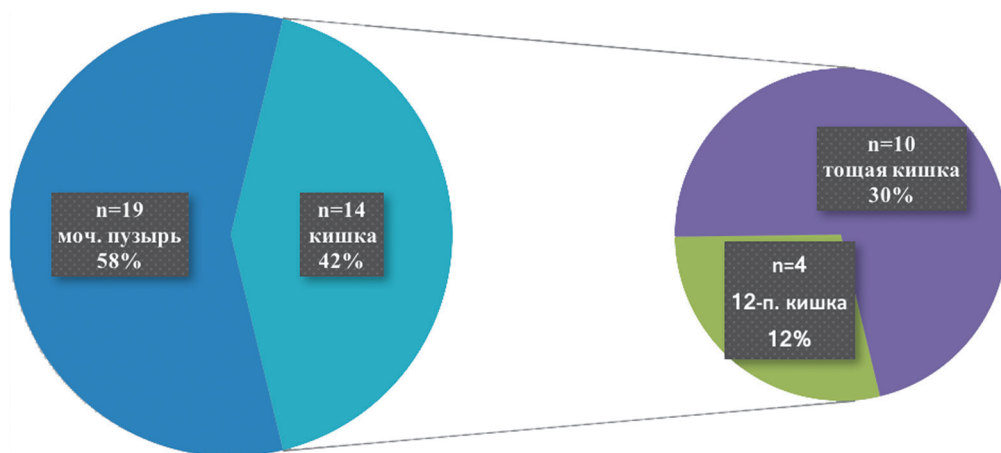


Рис. 3. Варианты дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы

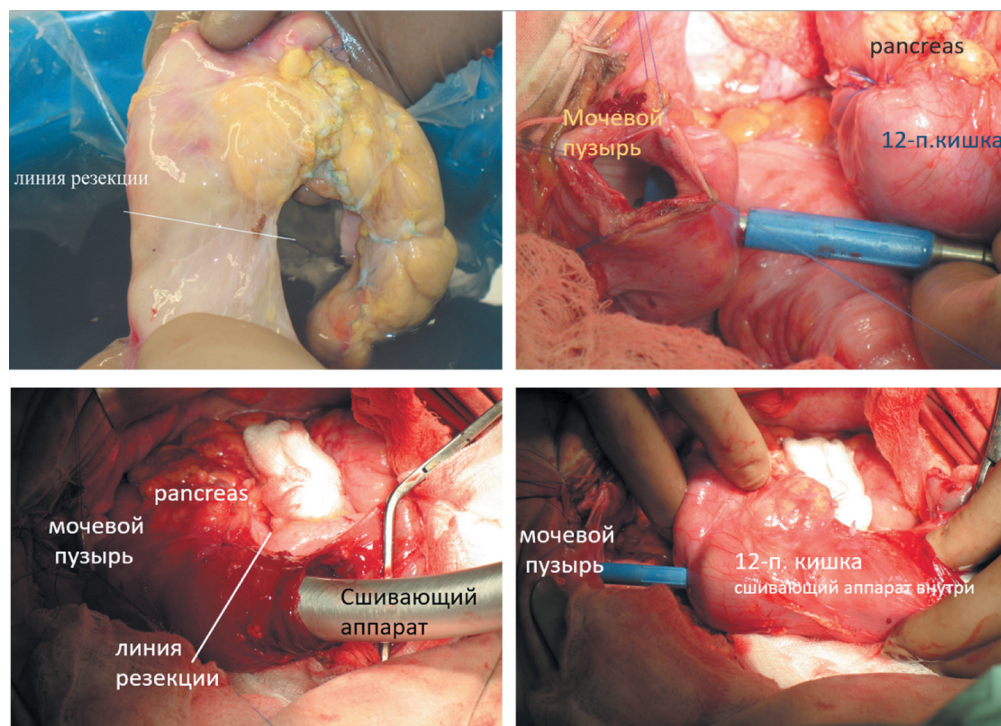


Рис. 4. Дуоденоцистоанастомоз с использованием циркулярного сшивающего аппарата

подавляющем большинстве случаев (91,1%) осуществлялся через правую общую подвздошную артерию.

При выполнении операции с дренированием экзокринного секрета в двенадцатиперстную кишку пациента требовалось расположение трансплантата поджелудочной железы по типу «голова вверх». Такое топографическое положение трансплантата делало наиболее целесообразным и удобным для оперирующего хирурга наложение порто-кавального анастомоза, который был выполнен у 3 пациентов (рис. 5).

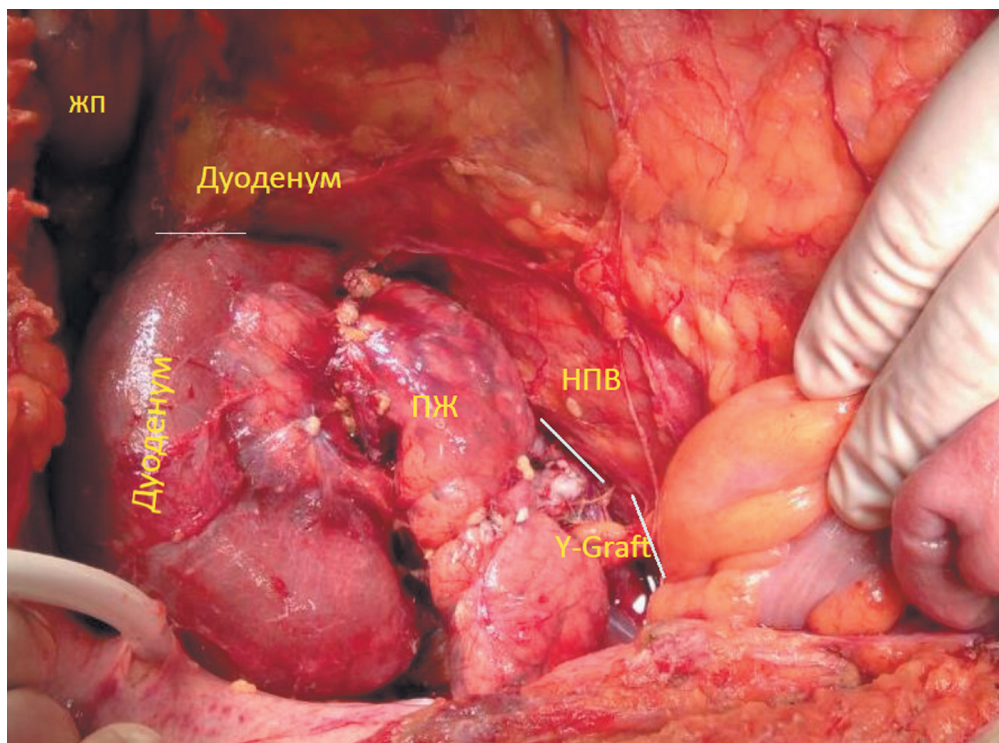


Рис. 5. Расположение трансплантата поджелудочной железы при использовании дуоденодуоденоанастомоза (белыми линиями обозначены анастомозы)

Эндокринная функция трансплантата

В случаях первичной функции поджелудочной железы мы отмечали стабильный уровень гликемии уже в течение первых послеоперационных часов, не требовавший введения экзогенного инсулина в 81,8% наблюдений ($n = 27$), или при введении его минимальных доз (3–5 ЕД/ч) в течение 6–32 часов после операции в 12,1% наблюдений ($n = 4$), несмотря на проведенную иммуносупрессивную терапию метилпреднизолоном в

стартовой дозе 10 мг/кг до реперфузии органа. В случаях отсутствия первичной функции поджелудочной железы потребность в экзогенном инсулине резко возрастала и составляла более 80 Ед. в первые сутки после операции ($n = 2$). В течение 3–5 дней после трансплантации у некоторых реципиентов отмечался незначительно повышенный уровень гликемии. При этом средний уровень глюкозы на 2-е сутки после операции был нормальным – 7,0 [5,5–10] ммоль/л. Эугликемия во всех случаях функционирующего трансплантата поджелудочной железы достигалась к началу второй недели после трансплантации (рис. 6).

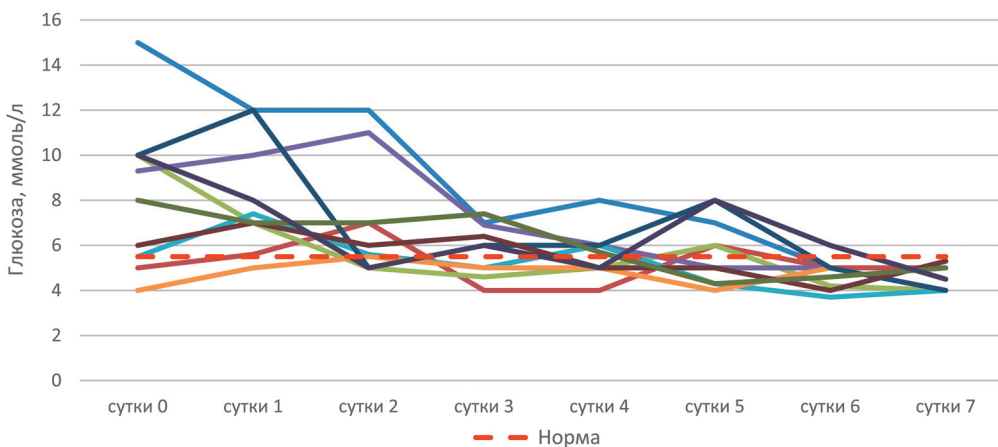


Рис. 6. Динамика гликемии у реципиентов при первичной функции поджелудочной железы ($n = 10$)

Средний уровень инсулина в крови на первой неделе после трансплантации составил 27,1 [22,9–32,3] мкЕд/мл, при норме у здоровых людей от 3 до 25 мкЕд/мл. В этот период времени небольшая гиперинсулинемия была отмечена в 46,2% случаев. К концу первого месяца после операции уровень инсулина у всех мониторируемых реципиентов был в пределах нормальных значений (рис. 7).

Экзокринная функция трансплантата

Уровень альфа-амилазы на 1–2-е сутки после операции колебался в пределах 58–246 Ед./л, в среднем 105 Ед./л. К 5-м суткам уровень составлял в среднем 184 [163–197] Ед./л. В дальнейшем происходило постепенное снижение уровня альфа-амилазы и его нормализация через 2 недели после операции.

У пациентов с дренированием экзокринного секрета поджелудочной железы в мочевого пузырь мониторировался уровень панкреатической

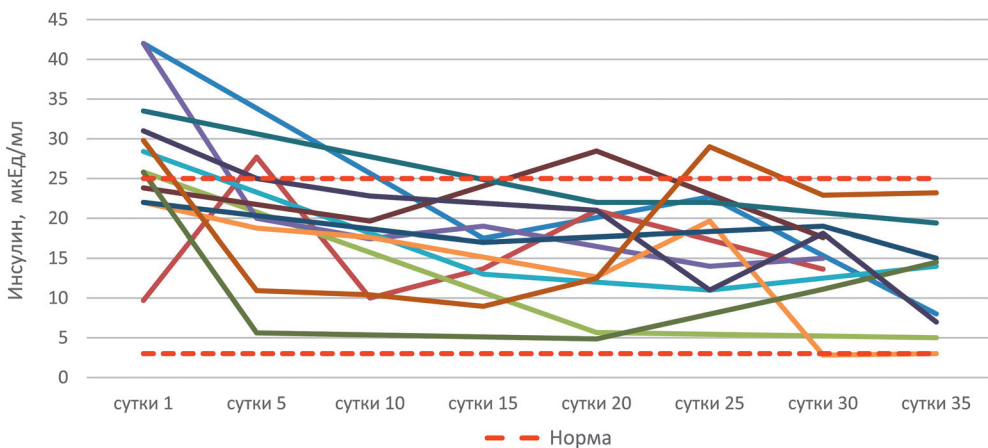


Рис. 7. Динамика уровня инсулина в крови реципиентов с функционирующим трансплантатом поджелудочной железы (n = 13)

амилазы в моче, средняя величина которого в течение первого послеоперационного месяца составила 4129 [2016–4456] Ед/л.

Осложнения раннего послеоперационного периода

Первично не функционирующий трансплантат

Первично не функционирующий трансплантат поджелудочной железы был зарегистрирован нами в 2 случаях (6,1%). Причиной в обоих случаях стал геморрагический панкреатит и развившийся панкреонекроз, что потребовало выполнения релапаротомии на 1-е сутки после операции и удаления пересаженной поджелудочной железы. Одному из реципиентов понадобилось проведение 3 санационных релапаротомий по поводу развившегося диффузного серозного перитонита. В обоих случаях пациенты были затем благополучно выписаны с сохраненной нормальной функцией почечного трансплантата.

Несостоятельность анастомозов и затеки

Несостоятельность анастомозов и затеки были самым частым осложнением раннего послеоперационного периода у реципиентов I группы, частота этого осложнения составила 18,2% (n = 6).

Клиническими проявлениями были увеличение количества отделяемого из дренажей брюшной полости, резкое повышение уровня панкреатической амилазы в отделяемом (показатель колебался в пределах 2900–6500 Ед./л), развитие пареза кишечника и признаков перитонита, субфебрилитет, повышение уровня креатинина в отделяемом по дренажам брюшной полости по сравнению с его концентрацией в плазме крови.

Несостоятельность дуоденоцистоанастомоза была отмечена нами в 6,1% (n = 2) случаев. В обоих случаях были выполнены попытки ушивания дефекта анастомоза, однако через незначительный промежуток времени несостоятельность рецидивировала.

Несостоятельность уретероцистоанастомоза была отмечена также в 6,1% (n = 2). Сроки развития несостоятельности составили 12 и 17 суток после операции соответственно. Развернутой клинической картине несостоятельности предшествовали массивная лейкоцитурия, транзиторная макрогематурия в течение 1–2 суток до формирования мочевого затека и рост уровня креатинина и мочевины в крови, потребовавший проведения сеансов гемодиализа у 1 пациента. В обоих случаях была проведена успешная реконструкция мочеотведения с использованием ипсилатерального нативного мочеточника.

Тромбоз

Нами зарегистрировано 3 случая тромбоза трансплантата поджелудочной железы в раннем послеоперационном периоде. Тромбоз развился на 6, 7 и 52-е сутки соответственно при исходно первичной функции трансплантата. Всем пациентам была проведена релапаротомия с удалением нефункционирующих трансплантатов. По данным морфологического исследования удаленных вследствие тромбоза трансплантатов, не было выявлено признаков реакции отторжения.

Таким образом, общее количество ранних хирургических осложнений после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составило 39,4% (n = 12). Частота повторных оперативных вмешательств достигла 57,6% (n = 19). Послеоперационная летальность равнялась 12,1% (n = 4), причиной смерти являлась первичная или вторичная (хирургическая) инфекция и сепсис. Все летальные случаи пришлись на подгруппу пациентов с пузырьным дренированием экзокринного секрета поджелудочной железы.

Изолированная трансплантация почки.

Ранний послеоперационный период (группа II)

Ранний послеоперационный период осложнился развитием кровотечения в ложе почечного трансплантата в 6,8% случаев (n = 4). Сроки развития кровотечения были достаточно ранними – 2–4-е сутки после трансплантации. Во всех случаях выполнялась ревизия послеоперационной раны и области ложа трансплантата, кровотечение было остановлено, функция почечных трансплантатов сохранена.

Ранних тромбозов почечного трансплантата в группе II зарегистрировано не было. Мочевой затек был диагностирован в двух случаях (3,3%). В первом случае затек сформировался на 9-е сутки после трансплантации;

была выполнена ревизия ложа трансплантата, обнаружен тотальный некроз лоханки и мочеточника трансплантата, трансплантат удален. Во втором случае затек сформировался на 14-е сутки после операции; при ревизии обнаружен некроз дистального отдела мочеточника трансплантата, мочеточник резецирован и наложен неоуретероцистоанастомоз. Функция органа была сохранена.

Первично не функционирующий почечный трансплантат стал причиной выполнения повторного оперативного вмешательства в 6,8% случаев ($n = 4$); удаление трансплантата выполнялось в сроки от 31 до 61 суток после трансплантации. Причинами дисфункции стали кортикальный некроз ($n = 3$) и тотальный нефросклероз трансплантата ($n = 1$).

Общая частота хирургических осложнений, потребовавших выполнения повторного оперативного вмешательства, по II группе составила 16,9%. Один реципиент умер на 9-е сутки после трупной трансплантации по причине массивной тромбоэмболии легочной артерии.

Согласно полученным результатам, реципиенты сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы имели достоверно более высокие частоты общего числа хирургических осложнений (несостоятельность анастомозов, ранний тромбоз трансплантата) и повторных оперативных вмешательств. Достоверного различия в послеоперационной летальности не было выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика осложнений раннего послеоперационного периода реципиентов I и II групп

	I группа	II группа	p
Кровотечение, %	3,0	6,8	0,407
Тромбоз трансплантатов, %	9,1	0	0,043
Затек/несостоятельность, %	18,2	3,3	0,023
Нефункц. почечный трансплантат, %	0	6,8	0,407
Частота всех хирургических осложнений, %	39,4	16,9	0,021
Частота повторных вмешательств, %	57,6	15,5	0,000
Ранняя послеоперационная летальность, %	12,1	1,7	0,054

Таким образом, 87,9% пациентов I группы были выписаны из стационара ($n = 29$), с функционирующим почечным трансплантатом – 84,8% ($n = 28$), из них 78,8% имели функционирующий трансплантат поджелудочной железы ($n = 26$).

Во II группе реципиентов были выписаны из стационара 98,3% реципиентов ($n = 58$) ($p = 0,0539$), с функционирующим почечным трансплантатом – 91,5% реципиентов ($n = 54$) ($p = 0,2576$).

Отдаленные результаты у пациентов при различных вариантах трансплантации

Хирургические осложнения отдаленного послеоперационного периода при сочетанной трансплантации

Рецидивирующая гематурия стала самым частым хирургическим осложнением отдаленного периода у реципиентов с пузырным дренированием экзокринного секрета поджелудочной железы и была отмечена в 9,1% случаев ($n = 3$). Первые эпизоды гематурии отмечались на 2–4-м месяце после трансплантации.

При возникновении первых эпизодов проводилась консервативная гемостатическая терапия с положительным эффектом, однако у всех пациентов через определенное время (от 1 до 3 месяцев) возникал рецидив кровотечения.

Рецидивирующая гематурия продолжительностью более 4 суток являлась показанием для выполнения цистодуоденоскопии и эндоскопического гемостаза в связи с нарастающей анемией.

В группе пациентов с кишечным дренированием секрета поджелудочной железы не отмечено эпизодов желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего проведения эндоскопического гемостаза.

Нехирургические осложнения отдаленного послеоперационного периода при сочетанной трансплантации

Реакция отторжения

В двух случаях (6,1%) были выявлены признаки хронического гуморального отторжения и в одном случае отмечена прогрессивная потеря функции трансплантата поджелудочной железы неуточненного генеза.

Метаболические нарушения

Метаболические нарушения, свойственные реципиентам, перенесшим трансплантацию поджелудочной железы с пузырным дренированием экзокринного секрета (дегидратация и потеря бикарбонатов), регистрировались нами почти в половине случаев (9 из 19 пациентов). В подавляющем количестве случаев ($n = 7$) купирование этого метаболического расстройства проводилось в амбулаторных условиях назначением адекватной пероральной гидратации и введением бикарбонатов. Двоим пациентам в связи с тяжелой дегидратацией, метаболическим ацидозом и гипотонией потребовалась коррекция данного состояния в условиях стационара.

Вторым осложнением, сопровождающим пузырное дренирование, была персистирующая инфекция нижних мочевых путей. Частота этого осложнения составила 31,7% ($n = 6$).

Выживаемость реципиентов и трансплантатов

Оценка отдаленной выживаемости как реципиентов, так и пересаженных органов, является основной мерой оценки эффективности выбранного метода трансплантации. Максимальный срок наблюдения за реципиентами в нашем исследовании составил: после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы – 8 лет, после пересадки только почки – 15 лет.

Показатели выживаемости значительно различались по группам реципиентов. Так, пятилетняя выживаемость почечного трансплантата была самой высокой в группе IIa (от живого донора) и составила 93,4%, в то время как в группе I (сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы) и группе IIb (от посмертного донора) была достоверно ниже – 77,0% и 61,9% соответственно ($p < 0,006$). Основные потери функции почечного трансплантата пришлось на первый год после операции, годовичная выживаемость почечного трансплантата составила 81,4% в I группе, 100% во IIa группе, 81,1% во IIb группе (рис. 8).

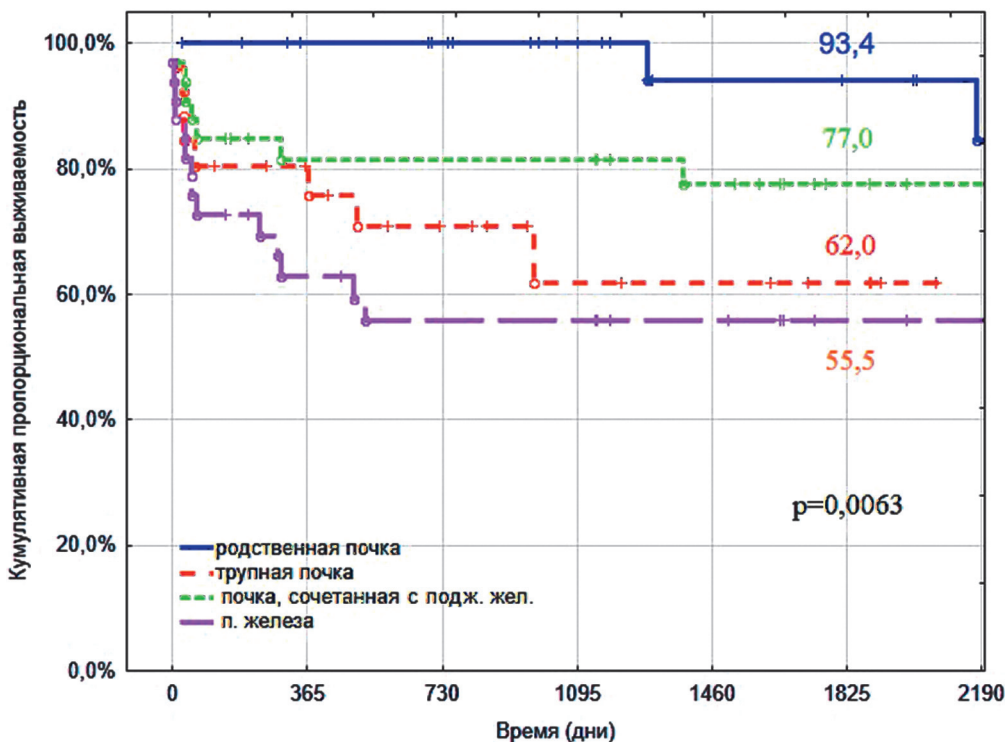


Рис. 8. Выживаемость трансплантатов в зависимости от варианта трансплантации

Годичная выживаемость трансплантата поджелудочной железы составила 63,3%. Пятилетняя выживаемость – 55,5% (рис. 8), причем основные потери пересаженного органа приходились на первый квартал после трансплантации.

Выживаемость реципиентов также отличалась по группам ($p < 0,045$). Лучший результат было отмечен в группе IIa и составил 100%. Разница между выживаемостью реципиентов I и IIb группы была незначительной ($p > 0,844$), показатель составил 83,8 и 81,2% соответственно (рис. 9).

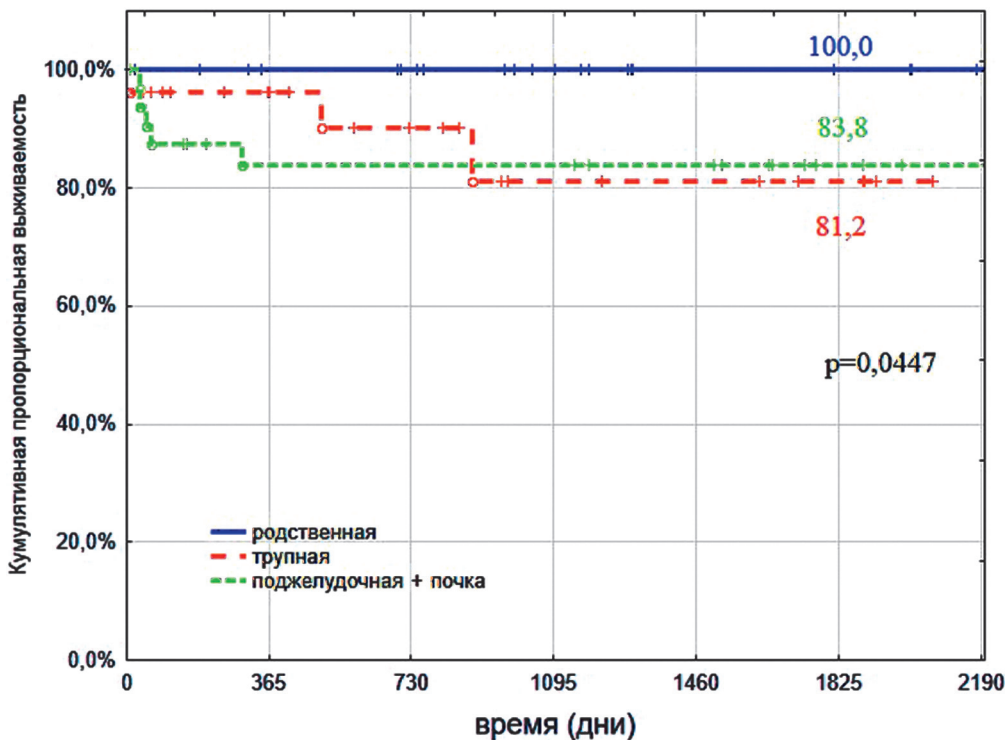


Рис. 9. Пятилетняя выживаемость реципиентов в зависимости от типа трансплантации

Метод дренирования экзокринного секрета не имел статистически значимого влияния на выживаемость реципиентов, хотя в группе кишечного дренирования были отмечены более высокие показатели выживаемости реципиентов, 92,0% против 79% ($p > 0,45$).

При исключении смерти реципиентов как причины потери функции пересаженного органа картина выживаемости значительно менялась. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата в группе I и IIa практически не отличалась и составила 94,1 и 92,1% соответственно ($p > 0,862$), в то время как выживаемость трансплантата почки во IIb группе была

значительно ниже – 69,2% ($p < 0,007$). Пятилетняя выживаемость трансплантата поджелудочной железы без учета случаев смерти с функционирующим трансплантатом значительно не отличалась от общей выживаемости и составила 64,2% (рис. 10).

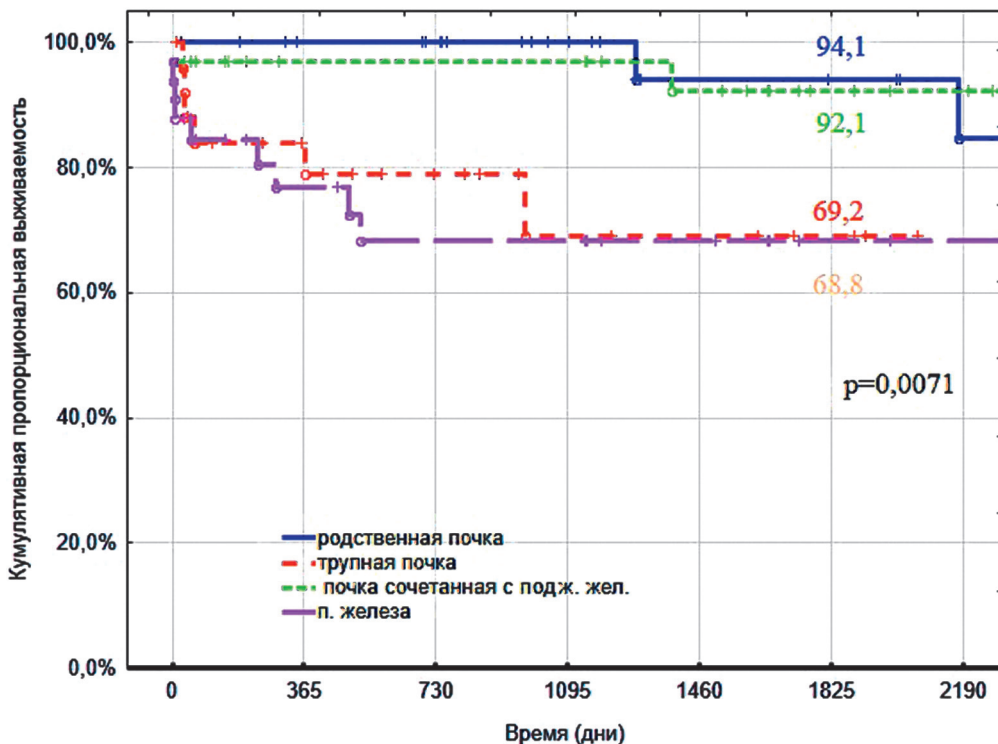


Рис. 10. Выживаемость трансплантатов в зависимости от варианта трансплантации (исключая смерть с функционирующим трансплантатом)

Срок наблюдения за реципиентами после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки (I группа) составил 6,5 года, суммарный срок наблюдения – 152,8 года. Летальность при сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы составила 21,2% ($n = 7$), или 4,85/100 пациенто-лет.

Срок наблюдения за реципиентами после трупной трансплантации (II группа) почки составил 5,7 года, суммарный срок – 68,95 года. Летальность после трупной трансплантации почки составила 11,5% ($n = 3$), или 4,35/100 пациенто-лет ($p > 0,05$).

Заключение

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы обеспечивает хорошие результаты выживаемости. Ключом к улучшению долгосрочных результатов сочетанной трансплантации является профилактика осложнений раннего послеоперационного периода, которая должна включать селекцию потенциальных реципиентов, прецизионную хирургическую технику на всех этапах, включая трансплантацию почки, своевременную коррекцию несостоятельности анастомозов, длительную антикоагулянтную терапию. Низкая доступность сочетанной трансплантации ведет к непредсказуемости сроков ее выполнения. Пациенты с длительным анамнезом заместительной почечной терапии имеют множество сопутствующей патологии, которая может отрицательно влиять на восстановительные возможности организма после сложного оперативного вмешательства. Исследование регистра UNOS/OPTN, проведенное А. Wiseman, показало, что сроком ожидания сочетанной трансплантации, не влияющим на отдаленные результаты, является рубеж в 2 года длительности диализной терапии. Пациенты с более длительным сроком пребывания на диализе должны быть ориентированы на изолированную трансплантацию почки.

Изолированная трансплантация почки от живого донора – относительно безопасная процедура, позволяющая выполнять операцию в додиализном периоде.

Исходя из анализа наших результатов, разработан алгоритм выбора варианта трансплантационной помощи пациентам с сахарным диабетом 1-го типа (рис. 11).

Внедрение итогов работы в клиническую практику позволило улучшить результаты трансплантационного лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным терминальной стадией диабетической нефропатии.

Выводы

1. По результатам клинико-лабораторного обследования потенциальных доноров выявлены предикторы, определяющие непригодность поджелудочной железы для последующей трансплантации, основными из которых явились уровень гипернатриемии более 160 ммоль/л и выраженный жировой гепатоз.
2. После сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки частота ранних послеоперационных осложнений выше, чем при изолированной трансплантации почки (соответственно 39,4 и 16,9%), что обусловлено возникновением тромбозов трансплантата поджелудочной железы (~9,1%) и развитием несостоятельнос-

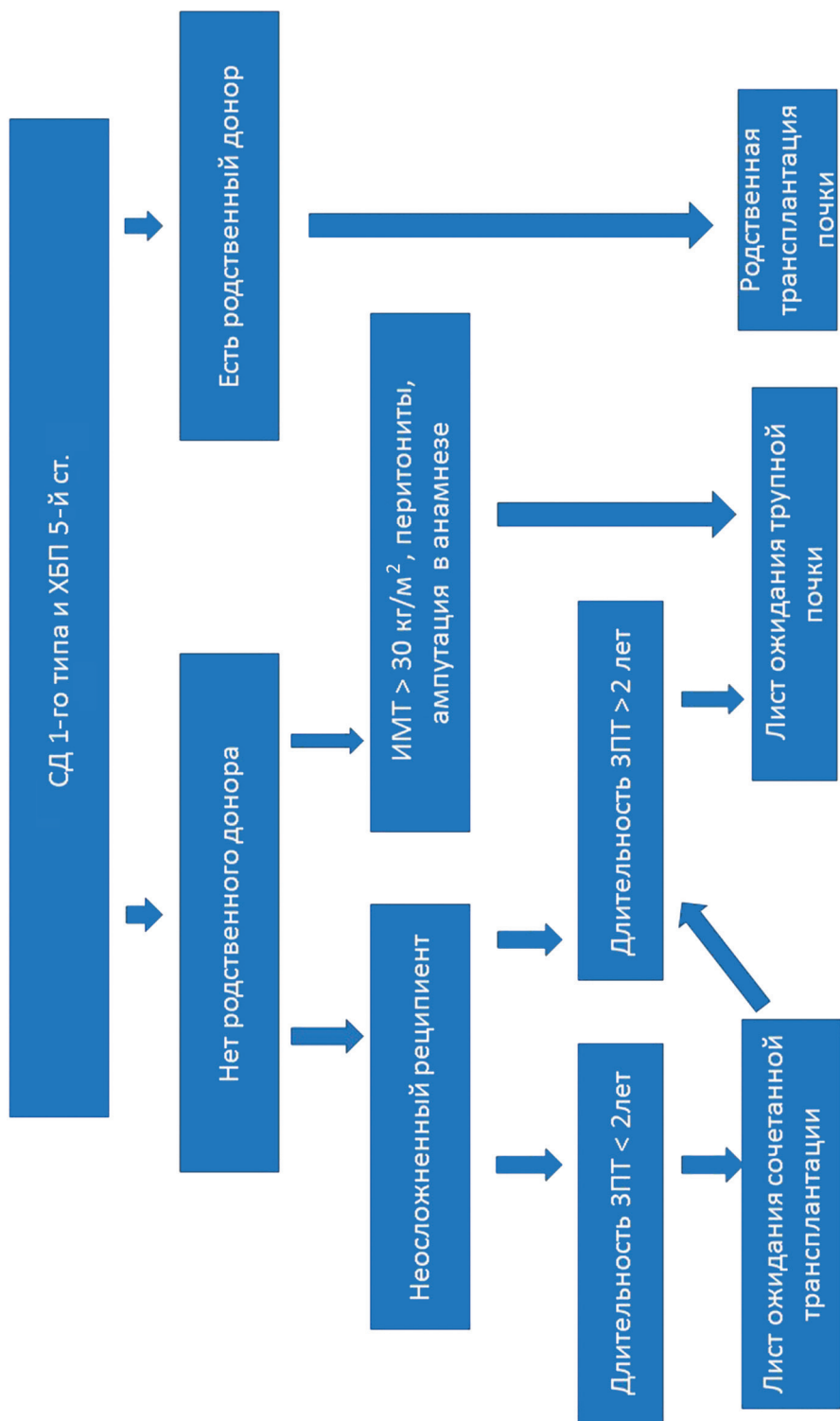


Рис. 11. Алгоритм выбора варианта трансплантации при сахарном диабете 1-го типа и ХБП

- ти анастомозов при дренировании экзокринного панкреатического секрета (~18,2%).
3. В ранние сроки после сочетанной трансплантации способ дренирования экзокринного секрета существенно не влиял на частоту осложнений. В отдаленные сроки кишечное дренирование показало бесспорное преимущество перед пузырьным, осложнявшимся рецидивирующей гематурией (~9,1%), персистирующей инфекцией мочевыводящих путей (~31,7%), метаболическими нарушениями в виде ацидоза и гиповолемии (~47,3%).
 4. При первичной функции трансплантата поджелудочной железы (у 88,8% реципиентов) стойкая нормогликемия была достигнута к 7-м суткам после сочетанной пересадки поджелудочной железы и почки, а нормализация уровней инсулина и С-пептида – к концу 4-й недели после операции.
 5. На сроках наблюдения до 5 лет не было обнаружено существенного влияния сочетанной трансплантации на прогрессирование таких поздних осложнений сахарного диабета, как нейропатия, ретинопатия и диабетическая стопа.
 6. Не выявлено статистически достоверного различия пятилетней выживаемости реципиентов после сочетанной трансплантации и изолированной пересадки почки от посмертного донора (84 и 81% соответственно, $p > 0,84$). Вместе с тем 5-летняя выживаемость почки, пересаженной вместе с панкреатическим трансплантатом, оказалась значимо выше (соответственно 92 и 62%, $p < 0,5$) и приблизилась к выживаемости почки после родственной пересадки (92 и 95%, $p > 0,86$).
 7. Определены критерии отбора пациентов на трансплантацию почки и поджелудочной железы, включающие оценку коморбидности реципиента, длительность заместительной почечной терапии и доступность различных вариантов трансплантологической помощи.

Практические рекомендации

1. Для профилактики гипернатриемии у потенциального донора абсолютно необходимы своевременное выявление и коррекция гиповолемии. Транзиторное повышение уровня натрия до 160 ммоль/л не является противопоказанием и требует обеспечения его нормализации до начала процесса мультиорганного изъятия.
2. Объем консервирующего раствора НТК, используемого при перфузии внутренних органов во время мультиорганного изъятия, не должен превышать 10 литров в целях профилактики отека поджелудочной железы.

3. Пациентам с тяжелой сопутствующей патологией целесообразно предлагать более доступный и менее рискованный вариант хирургического лечения – выполнение изолированной трансплантации почки.
4. Сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы следует выполнять с использованием методики кишечного дренирования экзогенного секрета поджелудочной железы. При этом может быть применен наиболее физиологичный его вариант с использованием 12-перстной кишки реципиента.
5. Протокол иммуносупрессивной терапии при сочетанной трансплантации аналогичен протоколу при изолированной пересадке почки и основан на применении такролимуса и короткого курса поли- или моноклональных антител на этапе индукции.
6. В послеоперационном периоде целесообразно проводить антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами в течение 60 суток после операции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Арзуманов С.В., Синютин А.А., Степанов В.А.** Иммунобиологические маркеры в диагностике отторжения трансплантированной почки // *Иммунология*. – 2008. – Т. 29. – № 1. – С. 52–55.
2. **Ватазин А.В., Синютин А.А., Мартынюк А.П., Смоляков А.А., Арзуманов С.В., Янковой А.Г.** Успешная реконструкция мочевыводящих путей в раннем посттрансплантационном периоде у реципиента аллогенной почки // *Врач*. – 2008. – № 1. – С. 61–62.
3. **Арзуманов С.В., Ватазин А.В., Москалец О.В., Валов А.Л., Синютин А.А.** Иммунологический мониторинг и роль sCD30 в диагностике острого отторжения трансплантированной почки // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2008. – № 4. – С. 15–16.
4. **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.** Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы: первая операция в отечественной практике // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Том 12. – № 4. – С. 27–32.
5. **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 печени и поджелудочной железы в России // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16. – № 1. – С. 28–32.
6. **Москалец О.В., Арзуманов С.В., Ватазин А.В.** Диагностическая ценность мониторинга уровня sCD30 у больных с почечным трансплантатом в ран-

- нем послеоперационном периоде // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2011. – № 2-1 (35). – С. 179–180.
7. *Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Арзуманов С.В.* Роль связанных с белком уремических токсинов в патогенезе хронической почечной недостаточности // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2013. – № 1. – С. 30–35.
 8. *Сивков А.В., Синюхин В.Н., Стецюк Е.А., Арзуманов С.В., Коробова Т.А.* Уремические токсины в крови больных с терминальной стадией почечной недостаточности // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2014. – № 2. – С. 94–97.
 9. *Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Тарасов Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г., Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Арзуманов С.В.* Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1-го типа // *Сахарный диабет.* – 2015. – № 2. – С. 69–78.
 10. *Арзуманов С.В., Мойсюк Я.Г., Готье С.В.* Влияние различных факторов на принятие решения о пригодности донорской поджелудочной железы к трансплантации реципиенту // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2015. – Т. 16. – № 2. – С. 30–36.
 11. *Арзуманов С.В., Типцов Д.В., Митиш А.Е., Грамотнев А.К.* Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антигенами при трансплантации почки // *Трансплантология.* – 2015. – № 2. – С. 14–19.
 12. *Синюхин В.Н., Ташлицкий В.Н., Сивков А.В., Арзуманов С.В., Коробова Т.А.* Фуранкарбоксиловая кислота у больных при терминальной стадии почечной недостаточности. Описание методики определения и собственные результаты // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2015. – № 1. – С. 116–119.
 13. *Степанова Е.Н., Синюхин В.Н., Сивков А.В., Арзуманов С.В., Коробова Т.А.* Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования) // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2016. – № 1. – С. 112–119.
 14. *Арзуманов С.В., Митиш А.Е., Яровой С.К., Уфимцева В.Ю., Грамотнев А.К.* Применение антител к лимфоцитам человека для профилактики острого отторжения после трансплантации органов при хронической почечной недостаточности // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2016. – № 4. – С. 111–115.
 15. *Готье С.В., Арзуманов С.В.* Трансплантация поджелудочной железы в лечении пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: технические аспекты ее выполнения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. 19. – № 3. – С. 70–80.

Монографии

16. Готье С.В., Арзуманов С.В., Лурье Ю.Е., Цирульникова О.М. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации поджелудочной железы // *Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов* / Под ред. С.В. Готье. М. – Тверь: Триада, 2011. – С. 151–199.
17. Арзуманов С.В. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации поджелудочной железы // *Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей* / Под ред. С.В. Готье, Я.Г. Мойсюка. – М.: Е-нот, 2014. Т. 432. – С. 180–191.

Патент

18. Способ диагностики отторжения почечного трансплантата. Патент на изобретение № 2348932. Россия, ВАК. Василенко И.А., Вагазин А.В., Метелин В.Б., Арзуманов С.В., Валов А.Л., Степанов В.А. Государственное учреждение «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского» (МОНКИ им. М.В. Владимирского).

Материалы конференций

19. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Попцов В.Н., Погребниченко И.В., Арзуманов С.В., Лурье Ю.Э., Фокин С.В., Муратова Н.Ш. Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы: первый опыт в отечественной практике // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12, прил. – С. 112.
20. Готье С.В., Арзуманов С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Фокин С.В., Лурье Ю.Э. Опыт сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки пациентам с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной хронической почечной недостаточностью // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12, прил. – С. 36.
21. Шевченко О.П., Кунцевич Н.В., Ахаладзе Д.Г., Арзуманов С.В., Готье С.В. Позитивная динамика биомаркеров оксидативного стресса при оказании трансплантологической помощи пациентам с диабетической нефропатией // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. 14, прил. – С. 114–115.
22. Glazunova A., Arutyunova M., Shamkhalova M., Shestakova M., Moysyuk Y., Pinchuk A., Arzumano S. & Dedov I. (2017, September). Progression of diabetic complications in patients with type 1 diabetes. In **DIABETOLOGIA** (Vol. 60, pp. S207–S207). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.

Список используемых сокращений

- АДФ – аденозиндифосфат
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АТД – аденозинтрифосфат
ГД – гемодиализ
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИМТ – индекс массы тела
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПД – перитонеальный диализ
ПНФТ – первично не функционирующий трансплантат
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЧМТ – черепно-мозговая травма
PDRl – pancreas donor risk index
P-PASS – pre procurement pancreas suitability score
UNOS – united network of organ sharing

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК**

ТРЕХМЕРНЫЙ АНАЛИЗ МИКРО- И НАНОСТРУКТУРЫ БИОМАТЕРИАЛОВ, КЛЕТОК И ТКАНЕЙ МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЗОНДОВОЙ НАНОТОМОГРАФИИ

Ефимов А.Е., Агапов И.И.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прогресс в разработке технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины для компенсации или замены функций пораженных органов и тканей невозможен без знания механизмов взаимодействия биоинженерных систем с организмом человека на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

К одним из основных факторов, определяющих биосовместимые и функциональные свойства биомедицинских клеточных продуктов и систем доставки биологически активных веществ, относятся трехмерные микро- и наноструктурные характеристики исследуемых объектов взаимодействия. Несмотря на это, прямых методов измерений этих физико-химических параметров не существует.

Широко используемые методы исследования, такие как атомно-силовая микроскопия (АСМ), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) и др., способны дать информацию только о структурных свойствах поверхности. В то же время, например, такие свойства матриц, как поддержание адгезии и пролиферации клеток в клеточно- и тканеинженерных конструкциях, определяются трехмерной наноморфологией матрикса, пространственным распределением микропор, нанопор и нанодобавок в его объеме, а также наноструктурными особенностями интерфейсов между матриксами и клетками. Кроме того, существующие методы не позволяют исследовать биологические (водосодержащие) образцы без предварительной дегидратации, нарушающей их исходную структуру.

Нами было высказано предположение, что использование сканирующего зондового микроскопа, ультрамикротомы, а в ряде случаев и крио-

камеры в одном устройстве, позволит изучать объекты синтетического и природного происхождения в трехмерном виде, с минимальными изменениями их реальной микро- и наноструктуры и других физико-химических свойств.

Разработка аппаратного комплекса для исследования трехмерных микро- и наноструктур образцов методом сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ) и методических подходов для демонстрации на конкретных примерах информативности метода СЗНТ может стать основой для развития уникальных технологий 3D-визуализации не только при разработке клеточных технологий, но и для фундаментальных биомедицинских исследований.

Степень разработанности темы исследования

Проведенные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России) серии исследований по разработке метода сканирующей зондовой нанотомографии показали принципиальную возможность анализа трехмерной структуры полимерных, нанокompозитных и наногибридных материалов. Были разработаны методические подходы к изучению микро- и наноструктур для задач материаловедения и нанотехнологий. Однако эффективность применения метода СЗНТ для трехмерного анализа микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей оставалась под вопросом, что и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования

Цель работы: разработать технологию анализа трехмерных структур биоматериалов и биологических объектов методом сканирующей зондовой нанотомографии и охарактеризовать микро- и наноструктурные параметры полимерных носителей, матриц для клеточно-инженерных конструкций, клеток и биотканей.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальный образец аппаратного комплекса сканирующей зондовой нанотомографии (СЗНТ) для микро- и наноструктурного анализа полимерных и биологических объектов.
2. Сформулировать и экспериментально обосновать алгоритм исследования микро- и наноструктурных характеристик полимерных и биологических объектов методом СЗНТ.

3. Разработать метод трехмерного анализа распределений наноразмерных магнитных включений в биополимерных системах.
4. Доказать влияние наноструктуры полимерных микросфер с флуоресцентными метками, используемых для медицинской диагностики, на эффективность использования флуоресцентно-кодированных микросфер в системах мультиплексной диагностики.
5. Исследовать возможность использования микроволокнистых полиуретановых матриц для тканевой инженерии.
6. Изучить и охарактеризовать особенности взаимодействия кардиомиоцитов и полилактидных нановолокон в клеточно-инженерной конструкции миокарда.
7. Обосновать эффективность метода сканирующей зондовой нанотомографии для исследования трехмерной структуры тканей легкого, почки и миокарда.

Научная новизна исследования

1. Разработан экспериментальный аппаратный комплекс сканирующей зондовой нанотомографии для микро- и наноструктурного анализа полимерных и биологических объектов.
2. Предложен алгоритм исследования микро- и наноструктурных характеристик полимерных и биологических объектов методом СЗНТ.
3. Показано, что наноструктурные характеристики микроволокнистых полиуретановых матриц обеспечивают высокий уровень адгезии и жизнеспособности фибробластов человека в составе тканевых сфероидов.
4. Выявлены существенные различия в характере адгезионного взаимодействия фибробластов и кардиомиоцитов крысы с микроволокнистыми полилактидными матриксами.
5. Установлено, что метод СЗНТ позволяет эффективно и достоверно выявлять наноразмерные особенности трехмерной структуры тканей легкого и почки крысы и миокарда человека.
6. Доказано, что наноструктурные характеристики полимерных микросфер с флуоресцентными метками, используемых для мультифакторной медицинской диагностики, влияют на стабильность флуоресцентного кодирования микросфер, определяющую эффективность и надежность их использования для мультиплексного анализа.
7. Разработан метод контроля распределения квантовых точек в оболочках полимерных флуоресцентно-кодированных микросфер с использованием СЗНТ, обеспечивающий устойчивую функциональность микросфер в системах мультиплексной диагностики.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанные экспериментальные аппаратные комплексы и методики сканирующей зондовой нанотомографии позволяют производить анализ ряда параметров трехмерной морфологии биоматериалов, биоискусственных конструкций и биологических объектов с наноразмерным разрешением.

Анализ характеристик трехмерной наноструктуры и биологической активности полиуретанового матрикса, полученного методом электроспиннинга, позволяет рекомендовать данное изделие для проведения доклинических исследований с целью его использования в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

Разработанные методы исследования распределений квантовых точек и магнитных наночастиц в микросферах с использованием сканирующей зондовой нанотомографии могут применяться для контроля качества и стабильной функциональности флуоресцентно-кодированных микросфер в системах мультиплексной диагностики.

Обнаруженные закономерности взаимодействия клеток миокарда крысы с нановолокнами дают возможность заметно повысить эффективность разработок биоинженерных систем для задач регенеративной медицины в области кардиологии.

Результаты исследований наноструктурных особенностей легкого и почки крысы и миокарда человека могут быть использованы для выявления новых критериев для диагностики патологических состояний.

Разработана и внедрена в практику ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и ООО «СНОТРА» (участник Фонда «Сколково») технология сканирующей зондовой нанотомографии для скрининга биоматериалов, клеточно-инженерных конструкций и тканей различных органов.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использован комплекс физико-химических и биологических методов исследования:

1. Метод сканирующей зондовой нанотомографии.
2. Методы оптической и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии.
3. Методы трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии.
4. Метод магнитно-силовой микроскопии.
5. Методы культивирования клеточных культур.
6. Метод электроспиннинга.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанные экспериментальные аппаратные комплексы для сканирующей зондовой нанотомографии пригодны для эффективного исследования микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей.
2. Разработанный алгоритм исследования биополимерных и биологических объектов методами сканирующей зондовой нанотомографии дает возможность реконструировать наноразмерные трехмерные структуры в объеме исследуемых объектов.
3. Анализ трехмерных наноструктур биосовместимых микроволоконистых матриц и адгезированных на них клеток при помощи технологии сканирующей зондовой нанотомографии позволяет определять их наноразмерные морфологические параметры, влияющие на эффективность использования микроволоконистых матриц для тканевой инженерии.
4. Кардиомиоциты крысы при культивировании на полилактидных нановолокнах способны взаимодействовать со всей поверхностью нановолокон и полностью обволакивать их клеточной мембраной.
5. Наноразмерные параметры пространственных распределений квантовых точек в полимерных микросферах с флуоресцентными метками влияют на эффективность и стабильность функционирования флуоресцентно-кодированных микросфер в системах мультиплексной медицинской диагностики.
6. Комплексное использование технологии сканирующей зондовой нанотомографии совместно с методами электронной микроскопии повышает достоверность анализа особенностей трехмерных наноструктур тканей легкого, почки и миокарда и определения наноразмерных морфологических параметров биологических структур в тканях данных органов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных экспериментальных исследований, использованием современных методов исследования и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Системный микро- и наноструктурный анализ полимерных материалов для заместительной и регенеративной медицины» (2012–2014 гг.), «Разработка технологии трехмерного нано- и микроструктурного анализа искусственных и нативных биологических объектов» (2015–2017 гг.).

Апробация работы состоялась 21 декабря 2017 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на межинститутских семинарах ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (2015 г., 2016 г., 2017 г.); Международной конференции Multinational Congress on Microscopy 2009, г. Грац, Австрия, 30 августа – 4 сентября 2009 г.; 22-м Международном симпозиуме по лазерной физике LPHYS'13 (семинар «Биофотоника»), 15–19 июля 2013 г., г. Прага, Чехия; Международной конференции «Неустойчивость и управление в возбудимых сетях. Биофизика сердца и общие аспекты самоорганизации возбудимых сред» (ICENET-2014), 28–30 мая 2014 г., МФТИ, г. Долгопрудный; 4-й Международной конференции по фотонике и информационной оптике (ФИО-2015), Москва, 28–30 января 2015 г. (в рамках научной сессии НИЯУ МИФИ – 2015); V Международной конференции «ФизтехБио» МФТИ, г. Долгопрудный, 29–30 апреля 2015 г.; Международной конференции Techconnect World Innovation Conference NANOTECH-2015, г. Вашингтон, США, 14–17 июня 2015 г.; Симпозиуме Международного факультета искусственных органов «Искусственные органы 2016», 4–7 сентября 2016 г., г. Долгопрудный; III Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов», 2–4 октября 2017 г., г. Москва.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в научную практику лаборатории бионанотехнологий и отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также ООО «СНОТРА» (участник Фонда «Сколково») используются для выполнения научных тем госзадания Минздрава России.

Работы, опубликованные по теме диссертации

Результаты работы отражены в 35 публикациях. По материалам диссертации опубликовано 27 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, двенадцати выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и указателя используемой литературы, включающего 177 наименований, из них 13 отечественных и 164 зарубежных источника. Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста, содержит 1 таблицу и 104 рисунка.

Материалы и методы исследования

Изготовление образцов полиуретановых матриц. Образцы матриц были изготовлены из раствора полиуретана (ПУ) марки ТПУ 2513-75 (ООО НПФ «ВИТУР», г. Владимир) комбинацией метода трехмерной печати и технологии электроспиннинга в виде пленок размером $10 \times 10 \times 1,3$ мм.

Трехмерная печать (принтирование) ПУ была выполнена с помощью 3D-принтера Duplicator i3 (Wanhao, КНР). Параметры 3D-печати ПУ: диаметр сопла – 0,4 мм; толщина наносимого слоя – 0,3 мм; температура платформы – +50 °С; температура сопла – +210/215 °С; скорость рабочего хода в плоскости печати – 10 мм/с. Готовый образец состоит из трех слоев с габаритными размерами $10 \times 10 \times \sim 1,3$ мм. Каждый слой состоит из решетки полос шириной и толщиной 0,4 мм с периодом решетки 0,8 мм. Направление полос в каждом слое перпендикулярно соседним слоям.

На напечатанную из ПУ решетку наносились волокна из ПУ методом электроспиннинга. Электроспиннинг был выполнен на установке Professional Lab Device (Yflow S.D., Испания). ПУ для электроспиннинга был растворен с концентрацией 17% в растворителе, содержащем 40% диметилформамида (DMF, Sigma-Aldrich, США) и 60% тетрагидрофурана (ООО «Компонент-Реактив», Россия) по объему. Электроспиннинг производили со следующими параметрами: напряжение на игле – 17 кВ; расстояние от кончика иглы до коллектора – 20 см; скорость подачи полимера – 1,3 мл/ч; диаметр иглы 0,84 мм.

Получение и биопринтирование тканевых сфероидов. Тканевые сфероиды получали из первичной культуры фибробластов человека с помощью 96-луночных планшетов с неадгезивным покрытием (Corning, США, кат. № 4520). Первичные фибробласты человека (Lonza, Германия, кат. № CC-2511) культивировали при температуре 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO₂ в культуральной среде Игла, модифицированной по методу Дульбекко (Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Gibco, Германия, кат. № 12491-015), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, Германия, кат. № 16000-044), 1 mM L-глутамин (Панэко, Россия,

кат. № Ф032) и смесь антибиотиков/антимикотиков (Gibco, Германия, кат. № 15240-062). Из первичной культуры фибробластов человека была приготовлена клеточная суспензия с концентрацией $5,5 \times 10^4$ кл/мл. В каждую ячейку планшетов с неадгезивным покрытием было помещено по 100 мкл клеточной суспензии. Планшеты, содержащие формирующиеся сфероиды, инкубировали при температуре 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO₂ в течение 3 суток. Полученные 3-суточные тканевые сфероиды размещали на поверхности двухмасштабного полиуретанового матрикса с помощью оригинального трехмерного мультифункционального биопринтера Фабион (ЗД Биопринтинг Солюшенс, Россия), оснащенного конической пипеткой, позволяющей с высокой точностью размещать на поверхности подложки единичные тканевые сфероиды в соответствии с заданной цифровой моделью.

Изготовление образцов полилактидных нановолокон методом электроспиннинга. Для получения полилактидных (ПЛА) нановолокон поли-L-молочная кислота (Мв ~700 000, Polysciences Inc., США, кат. № 21512) растворялась в гексафлюоропропанол (ГФП, Sigma-Aldrich Co., США, кат. № 105228) с концентрацией 25 мг/мл. Для обеспечения возможности исследования волокон при помощи конфокальной флуоресцентной микроскопии в раствор добавлялся флуоресцентный краситель родамин 6G с концентрацией 0,01 мкг/мл. В качестве подложек для электроспиннинга волокон использовались прямоугольные блоки из полидиметилсилоксана (ПДМС, Dow Chemical, США) с размерами 10 × 20 × 3 мм. В средней части каждой подложки была вырезана канавка треугольного сечения шириной 2 мм и глубиной 1–2 мм, параллельная самой длинной стороне подложки. Электроспиннинг полученного раствора осуществлялся с использованием установки для электроспиннинга Nanop-01 (Mesc Co., Япония). Электроспиннинг производили со следующими параметрами: напряжение на игле – 7 кВ; расстояние от кончика иглы до коллектора – 10 см; скорость подачи полимера – 1 мл/ч; диаметр иглы 0,72 мм. В качестве коллектора использовался цилиндрический барабан диаметром 20 см, вращающийся со скоростью 500 об/мин. Подложки из ПДМС закреплялись на цилиндрическом коллекторе таким образом, что треугольные канавки были перпендикулярны направлению движения. Это позволило наносить на подложки нановолокна перпендикулярно канавкам. Процедура электроспиннинга с вышеуказанными параметрами выполнялась в течение 5 минут. Среднее расстояние между нановолокнами составляло от 3 до 6 мкм. После электроспиннинга волокон образцы были инкубированы в растворе фибронектина плазмы человека с концентрацией 10 мкг/мл в фосфатно-солевом буфере (Имтех, Россия) в течение 12 ч при температуре 37 °С.

Выделение и культивирование кардиомиоцитов крысы. Кардиомиоциты были выделены из ткани желудочков новорожденных крыс

сят породы Wistar возрастом 1–3 дня согласно протоколу Worthington Biochemical Corp. [Neonatal Cardiomyocyte Isolation System: [сайт]. URL: <http://www.worthington-biochem.com/NCIS/default.html>]. Суспензия выделенных клеток в среде DMEM (Gibco, Германия, кат. № 12491-015), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco, Германия, кат. № 16000-044), 1% смеси пенициллина и стрептомицина и 1% канамицина, была инкубирована в течение 1 ч во флаконе для культивирования клеток с площадью 75 см² (Corning Inc., США) для уменьшения количества фибробластов в суспензии. Неадгезированные клетки были собраны и высажены на стерильные образцы подложек из ПДМС с электроспиннинговыми нановолокнами из ПЛА, а также на подложки из ПДМС без нановолокон. Плотность клеток при высаживании составила 10⁵ кл/см². После инкубации в течение 24 ч при температуре 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO₂ неадгезированные клетки были смыты, и культуральная среда была заменена на среду DMEM, содержащую 5% эмбриональной бычьей сыворотки.

Фиксация и заливка клеток миокарда крысы, культивированных на нановолокнах. Для подготовки образцов кардиомиоцитов и сердечных фибробластов крысы на подложках из ПДМС с нановолокнами из ПЛА и на подложках без нановолокон для исследований методами трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и СЗНТ клетки на подложках фиксировались при помощи 2,5% раствора глутаральдегида в фосфатном буфере. После отмывки в фосфатном буфере выполнялась также фиксация 1% раствором OsO₄. Затем выполнялась дегидратация при помощи этанола по схеме:

- а) р-р этанола 50% – 10 мин;
- б) р-р этанола 70% – 10 мин;
- в) р-р этанола 80% – 10 мин;
- г) р-р этанола 90% – 10 мин;
- д) р-р этанола 95% – 10 мин;
- е) р-р этанола 100% – 20 мин.

Далее выполнялось замещение воды ацетоном в течение 30 мин. Образцы заливались в эпоксидную среду. Оптимальные результаты для клеток были получены при использовании следующей смеси пластификаторов: эпоксидная среда для заливки образцов (Epoxy Embedding Medium, Sigma-Aldrich, США, кат. № 45345, массовая доля 41%), дуркупан (Durcupan ACM, Sigma-Aldrich, США, кат. № 44610, массовая доля 54%), дибутилфталат (массовая доля 5%). Полученная смесь смешивалась с равным по массе количеством отвердителя заливочной среды (додеценилентарный ангидрид, Sigma-Aldrich, США, кат. № 45346) и 4% по массе 2,4,6-трис-(диметиламинометил)-фенола (DMP-30, Sigma-Aldrich, США, кат. № 45348). После полимеризации эпоксидных блоков с клетками при температуре 60 °С в течение 48 ч подложки из ПДМС отделялись, и на

прилежавшую к подложкам поверхность эпоксидных блоков наносился слой эпоксидной смолы (НПК «Астат», г. Дзержинск, Россия). Затем полимеризация при температуре 60 °С продолжалась еще в течение 24 ч.

Подготовка образцов ткани легкого и почки крысы для исследований методами сканирующей зондовой нанотомографии. В экспериментах использовали мужских особей крыс возрастом 1 год породы Wistar (вес особи 250–350 г). Крысу усыпляли при помощи ингаляционного наркоза с применением диэтилового эфира. Далее крысу помещали брюхом вверх на операционный стол и расправляли лапы. Пинцетом, оттягивая кожу на брюхе, ножницами делали продольный разрез кожи на средней линии брюшной стороны тела от полового отверстия до грудины. Кожу отворачивали и закрепляли. Затем вскрывали брюшную полость, сделав продольный разрез по средней линии, мышечные лоскуты отворачивали в стороны. Производили забор почек, отсекая полые вены, аорту и мочеточники. Далее вскрывали грудную полость, производили забор легких, отсекая трахею и артерии. После забора органы помещали в раствор натрий-фосфатного буфера (рН = 7,4) и отмывали от крови. После забора легкие и почки помещали в раствор натрий-фосфатного буфера (рН = 7,4) и отмывали от крови.

Для изготовления препарата для СЗНТ при помощи скальпеля вырезали фрагменты тканей легкого и почки размером 3 × 3 мм. Далее для фиксации полученных образцов фрагменты органов помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида в натрий-фосфатном буфере (рН = 7,4) и инкубировали в течение 2 часов в темноте при +4 °С. Затем производили три отмывки образцов в натрий-фосфатном буфере по 10 минут. После этого производили дегидратацию образцов проводкой по спиртам с увеличивающейся концентрацией по схеме:

- а) р-р этанола 30% – 10 мин;
- б) р-р этанола 50% – 10 мин;
- в) р-р этанола 70% – 10 мин;
- г) р-р этанола 80% – 10 мин;
- д) р-р этанола 96% – 10 мин.

Далее производили три отмывки образцов в пропиленоксиде по 10 минут, а затем инкубировали в смеси пропиленоксида и эпоксидной смолы в соотношении 1 : 1 в течение 30 минут, после чего образцы переносили в смесь пропиленоксида и эпоксидной смолы в соотношении 1 : 2 и инкубировали в течение 30 минут. Затем образцы заключали в эпоксидную смолу, инкубировали в термостате при 45 °С в течение 12 часов, после чего продолжали инкубацию в течение 48 часов при температуре 60 °С.

Для заливки образцов использовалась эпоксидная среда (Epoxy Embedding Medium, Sigma-Aldrich, Cat. № 45345), смешиваемая с равным по массе количеством отвердителя заливочной среды (додеценилэнтар-

ный ангидрид, Sigma-Aldrich, США, кат. № 45346) и 4% по массе DMP-30 (Sigma-Aldrich, США, кат. № 45348).

Трансмиссионная электронная микроскопия клеток миокарда крысы, культивированных на нановолокнах. Для исследований при помощи ТЭМ были получены сверхтонкие срезы образцов культивированных на нановолокнах клеток миокарда крысы, залитых в эпоксидную среду. Срезы толщиной 70 нм были выполнены в плоскости, перпендикулярной направлению нановолокон, с использованием ультрамикротомы Leica UC6 (Leica Microsystems GmbH, Австрия) с ультразвуковым алмазным ножом Diatome Ultra sonic 35 (Diatome AG, Швейцария). Полученные срезы переносились на медные сетки для электронной микроскопии и контрастировались с использованием уранил-ацетата и цитрата свинца. Изображения срезов клеток были получены с использованием ТЭМ JEOL JEM 100B (JEOL Corp., Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Изучение структуры биоматериалов, клеток и тканей методом сканирующей зондовой нанотомографии. Трехмерная структура матриц изучалась с использованием комбинированной системы Ntegra Tomo (ЗАО «НТ-МДТ», Москва), представляющей собой атомно-силовой микроскоп и ультрамикротом Leica EM UC6NT (Leica Microsystems GmbH, Austria) в одном устройстве. Последовательные срезы образцов выполнялись с использованием алмазного ножа Diatome Ultra sonic 35 (Diatome AG, Швейцария) с шириной режущей кромки 3,0 мм. Измерения методом сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) проводились в полуконтактном режиме при скорости сканирования 1,5 Гц с использованием кремниевых зондов-кантилеверов ETALON HA_HR (ЗАО «НТ-МДТ», Москва) с резонансной частотой 390 кГц и радиусом кривизны острия <10 нм. Первичная обработка изображений проводилась в программе Nova ImageAnalysis 1.0.26.1443 (ЗАО «НТ-МДТ», Москва), трехмерные томографические реконструкции исследуемых структур были получены в программе ImagePro Plus 6.0 (Media Cybernetics, Inc., США).

Статистический анализ полученных результатов. Обработка данных, полученных в ходе микроскопических исследований, проводилась с помощью стандартного пакета программ Microsoft Excel. Для интерпретации данных использовали найденные средние значения (\bar{X}) и среднеквадратические отклонения (SD) измеряемых величин. Кроме отдельно отмеченных случаев, вычисление средних значений и среднеквадратических отклонений производилось на основе 5 независимых измерений. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки по t-критерию Стьюдента составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

Разработка экспериментального аппаратного комплекса для сканирующей зондовой нанотомографии

Объединение сканирующего зондового микроскопа и ультрамикротомы в одном устройстве позволило создать методику сканирующей зондовой нанотомографии, представляющую собой комбинацию техники ультрамикротомии с последовательным анализом наноструктуры поверхности после произведенного среза методом сканирующей зондовой микроскопии. Данная методика дает возможность осуществлять СЗМ-измерения поверхности блока изучаемого материала, не передвигая образец, непосредственно после сверхтонкого среза в рабочем цикле ультрамикротомы.

Чтобы получить СЗМ-изображения одного и того же участка поверхности, осуществляются последовательные срезы объекта с заданной толщиной (от 20 нм) и СЗМ-измерения морфологии поверхности и карт распределения физических свойств исследуемых образцов после каждого среза. Метод СЗНТ позволяет реконструировать трехмерные структуры образцов, получать информацию о трехмерной морфологии, локальном распределении ряда физических свойств, о трехмерном распределении компонентов (наночастиц, кластеров) в объеме нано- и биоматериалов. В рамках данной работы были разработаны две основные конфигурации экспериментальной установки для СЗНТ – система СЗНТ со сканирующим зондом и система СЗНТ со сканированием образцом.

Внешний вид экспериментального комплекса СЗНТ-системы в конфигурации со сканирующим зондом (Ntegra Tomo) представлен на рис. 1.



Рис. 1. Экспериментальная установка для сканирующей зондовой нанотомографии Ntegra Tomo, комбинирующая ультрамикротом и сканирующий зондовый микроскоп

В данной конфигурации острое зонда СЗМ сканирует поверхность блока с помощью горизонтально ориентированного сканера с пьезотрубками, диапазон сканирования которого составляет $100 \times 100 \times 10$ мкм (рис. 2).

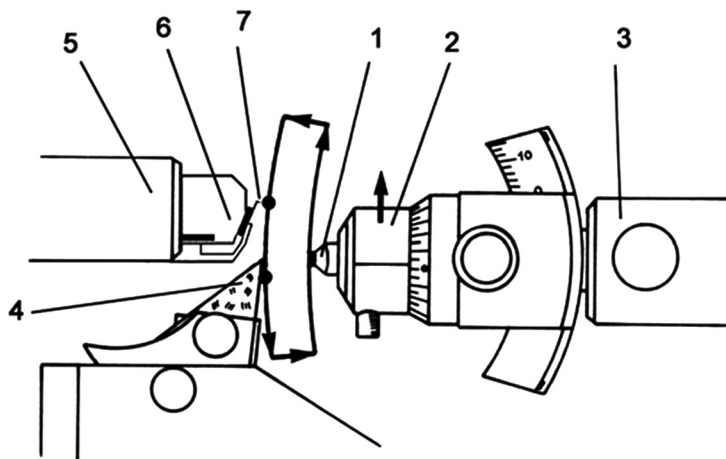


Рис. 2. Схематическое изображение комбинации измерительной системы СЗМ и режущей части микротомов: 1 – образец; 2 – держатель образца; 3 – подвижная консоль ультрамикротомов; 4 – нож ультрамикротомов; 5 – сканер СЗМ; 6 – держатель зонда СЗМ; 7 – СЗМ-зонд

Для автоматического выравнивания изображений и визуализации воксельных 3D-изображений используется пакет программного обеспечения Image Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics, Inc., США) с опцией 3DConstructor.

С помощью данного комплекса можно проводить исследования трехмерных структур с использованием таких методик, как контактная атомно-силовая микроскопия, полуконтактная атомно-силовая микроскопия, латерально-силовая микроскопия, метод отображения фазы, контактный метод рассогласования, магнитно-силовая микроскопия.

Однако можно выделить следующие основные недостатки данного конструктивного решения:

- 1) значительная ошибка возвращения СЗМ-зонда в ту же точку поверхности в плоскости XY после среза (до 5 мкм);
- 2) ограниченный оптический доступ к зоне измерений;
- 3) ограниченная скорость сканирования пьезотрубочного сканера.

Для улучшения характеристик и расширения функциональных возможностей системы для нанотомографии была разработана альтернативная конструкция интегрированной системы СЗМ/ультрамикротом со сканированием образцом для измерений при комнатной температуре.

Фотография СЗНТ-системы со сканированием образцом (SNOTRA R1) представлена на рис. 3. Данная система СЗНТ базируется на ультрамикротоме Reichert-Jung Ultracut E (Leica Microsystems GmbH, Vienna, Austria) с некоторыми незначительными механическими модификациями, но может быть легко адаптирована для других моделей ультрамикротомов.

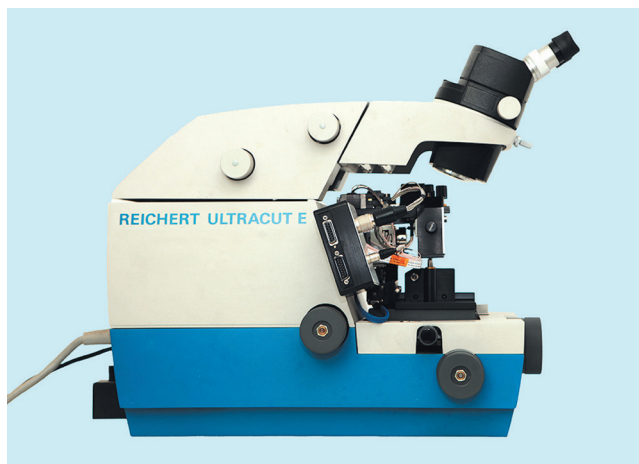


Рис. 3. Общее фото системы СЗНТ со сканированием образцом (вид сбоку)

В предлагаемой конструкции образец закреплен на XYZ плоском трехкоординатном пьезостейджке (диапазон сканирования $50,0 \times 50,0 \times 5,0$ мкм) с возможностью быстрого сканирования, оснащенном оптическими датчиками позиционирования. Измерительная головка СЗМ с держателем зонда, полупроводниковым лазером и 4-секционным фотодиодом устанавливается на подвижной консоли ультрамикротоме.

Измерительная головка СЗМ с плоским держателем зонда и широкоугольной системой детекции отклонения кантилевера (лазер-фотодиод) разработана с возможностью фронтального оптического доступа к зоне измерений «зонд–образец».

Данная система позволяет сократить время измерений, и таким образом, повысить эффективность трехмерных СЗНТ-реконструкций наноструктур биологических объектов.

Испытания комплексов показали, что общая функциональность и количественные параметры, определяющие разрешение и уровень шумов разработанных систем СЗНТ, удовлетворяют требованиям к техническим характеристикам, необходимым для проведения исследований трехмерных биополимерных и биологических структур в наномасштабном диапазоне методами СЗНТ. Сравнение характеристик эксперимен-

тальных комплексов, полученных в результате испытаний, представлено в таблице.

Таблица

Сравнение характеристик экспериментальных комплексов для сканирующей зондовой нанотомографии. Значения стандартного отклонения указаны для 10 независимых измерений

Наименование параметра	Измеренное значение для комплекса NTEGRA Tomo	Измеренное значение для комплекса SNOTRA R1
Латеральное разрешение в плоскости образца XY, нм	$9,6 \pm 1,0$	$8,5 \pm 1,0$
Уровень шума по оси Z, RMS, нм	$0,04 \pm 0,005$	$0,045 \pm 0,005$
Максимальный размер области сканирования СЗМ X × Y × Z, мкм	$104,2 \times 104,2 \times 10,6$	$52,5 \times 52,5 \times 5,4$
Ошибка возвращения зонда в ту же точку, мкм	$5,2 \pm 1,4$	$0,6 \pm 0,15$

Разработанный алгоритм исследования биополимерных и биологических объектов методами СЗНТ позволяет реконструировать и визуализировать наноразмерные трехмерные структуры в объеме исследуемых объектов.

Исследование трехмерных микро- и наноструктур флуоресцентных полимерных микросфер, используемых для мультиплексной медицинской диагностики

Рост числа трансплантаций органов и улучшение их клинических результатов требует соответствующего развития и совершенствования неинвазивных методов наблюдения и лечения пациентов после трансплантации. Одной из наиболее перспективных и быстро развивающихся современных технологий многофакторного неинвазивного анализа является мультиплексный метод, предназначенный для одновременного измерения концентрации множества белковых биомаркеров в одном образце сыворотки, плазмы крови и других биологических материалов. В одном из вариантов мультиплексного анализа объединены принципы проточной цитометрии с применением флуоресцентно окрашенных магнитных микросфер, нагруженных специфическими антителами.

Одним из важнейших аспектов развития нанотехнологической базы для мультиплексного анализа является разработка и усовершенствование полимерных микросфер с флуоресцентными метками, несущих специ-

фические антитела, и в ряде реализаций технологии магнитные наночастицы (МНЧ). Разработка и совершенствование подобных нанотехнологических «лабораторий-на-частице», а также контроль их качества невозможен без использования современных мультимодальных методов микроскопии высокого разрешения. Технология СЗНТ предоставляет уникальные возможности для анализа особенностей наноструктуры подобных микросфер, имеющих ключевое значение для их функциональности в системах мультипараметрического анализа.

В данной работе были исследованы как коммерчески доступные микросферы QuantumPlex 4M (Bangs Laboratories, Inc., USA) и Luminex 39 (Luminex Corp., USA), так и экспериментальные образцы микросфер, кодированных флуоресцентными нанокристаллами (квантовыми точками), разработанные специалистами лаборатории нанобиоинженерии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Исследования структуры и пространственной корреляции расположения областей заполнения флуоресцентными красителями и МНЧ внутри микросфер проводились методами атомно-силовой полуконтактной (АСМ) и магнитной силовой (МСМ) микроскопии в корреляции с конфокальной флуоресцентной микроскопией и спектроскопией.

Целью исследований для каждого типа микросфер было изучение внутренней структуры микросфер, в частности распределений слоев, наноразмерных включений (наночастиц) и флуоресцентных красителей в объеме микросфер, а также оценка магнитных свойств регистрируемых наночастиц и спектров флуоресценции микросфер.

Полученные результаты исследований микросфер серии Luminex 39 позволяют заключить, что в данном случае магнитные наночастицы находятся только на поверхности полимерных микросфер, характеризующихся однородной структурой и однородным распределением флуоресцентных красителей. На рис. 4 представлены визуализации трехмерной реконструкции распределения магнитных наночастиц на поверхности микросферы Luminex 39, полученные на основе послойных МСМ-изображений, полученных после 10 последовательных срезов образца толщиной 100 нм.

Флуоресцентно-меченые полимерные микросферы с магнитными наночастицами QuantumPlex 4 M (Cat Code 250A, Bang Laboratories, USA), также используемые для мультиплексной диагностики, имеют другую структуру. На рис. 5 представлены результаты исследований микросфер данной серии. Полученные результаты позволяют заключить, что в магнитных микросферах QuantumPlex 4 M магнитные наночастицы размером от 10 до 100 нм распределены в достаточно объемном приповерхностном слое толщиной 1–1,2 мкм и отсутствуют в центральной области

сферы (ядре) диаметром порядка 3,6 мкм. В то же время флуоресцентный краситель равномерно распределен в указанной центральной области и отсутствует в периферийном слое.

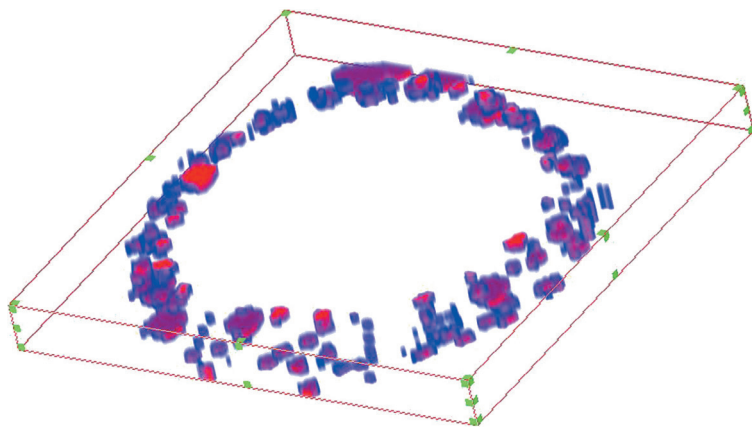


Рис. 4. Вид трехмерной реконструкции распределения магнитных наночастиц на поверхности микросферы Luminex 39; $7,0 \times 7,0 \times 1,0$ мкм, 10 срезов толщиной 100 нм

Описанный метод анализа трехмерных распределений магнитных включений в биополимерных системах, объединяющий сканирующую зондовую нанотомографию и магнитно-силовую микроскопию, в перспективе может быть использован также для исследования локализации биосенсоров на основе МНЧ в анализируемых клетках и тканях с наноразмерным разрешением.

Флуоресцентные полупроводниковые нанокристаллы, или квантовые точки (КТ), представляют собой особый класс флуорофоров, демонстрирующий высокую яркость и фотостабильность, широкий спектр возбуждения и достаточно узкий спектр испускания.

Уникальные оптические свойства позволяют успешно использовать КТ для мультиплексного анализа и получения многоцветных изображений, так как КТ нескольких разных цветов могут возбуждаться одним и тем же источником света, и в то же время узкие пики спектров их испускания позволяют выполнять распознавание с высоким спектральным разрешением.

В данной работе были выполнены исследования микросфер, кодированных КТ одного и двух цветов, полученных с использованием метода формирования многослойной полимерной оболочки на поверхности микросферы с включением КТ. Данный метод заключается в попеременном нанесении положительно и отрицательно заряженных слоев полиэлектролитов и отрицательно заряженных КТ на поверхность микросферы.

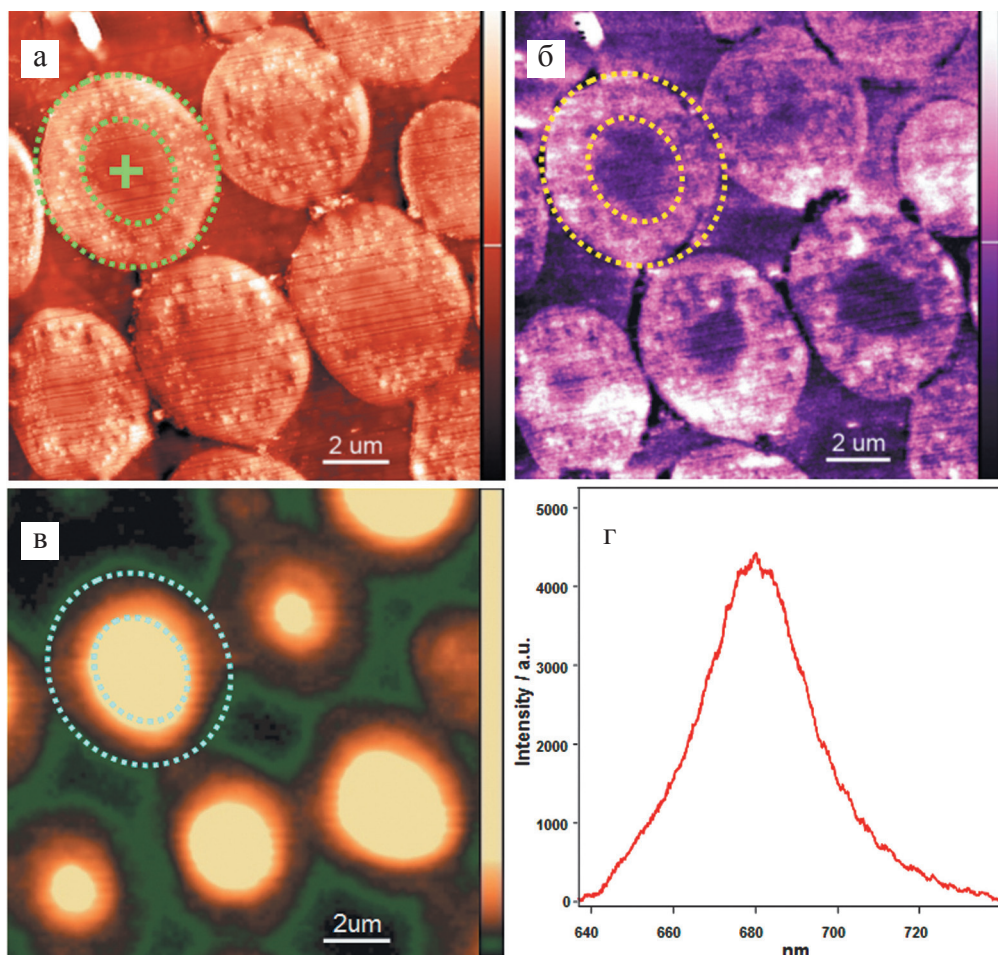


Рис. 5. Исследование образца QuantumPlex 4 М методом СЗНТ: а – СЗМ-изображение образца в режиме топографии; размер скана $14,0 \times 14,0$ мкм; б – МСМ-изображение того же участка, что и на (а); в – флуоресцентное конфокальное изображение того же участка, что и на (а); г – флуоресцентный спектр образца, снятый в области, отмеченной зеленым крестом на (а). Точное положение пика 680 нм. Концентрические круги на а–в означают: границу микросферы (внешний круг) и границу зон заполнения флуоресцентным красителем и МНЧ (внутренний круг)

При подобном КТ-кодировании микросфер важно учитывать возможное влияние зависящих от расстояния эффектов переноса энергии без излучения, например Ферстеровского резонансного переноса энергии (ФРПЭ), которые могут сильно исказить относительные интенсивности флуоресценции КТ, иммобилизованных на поверхности микросферы.

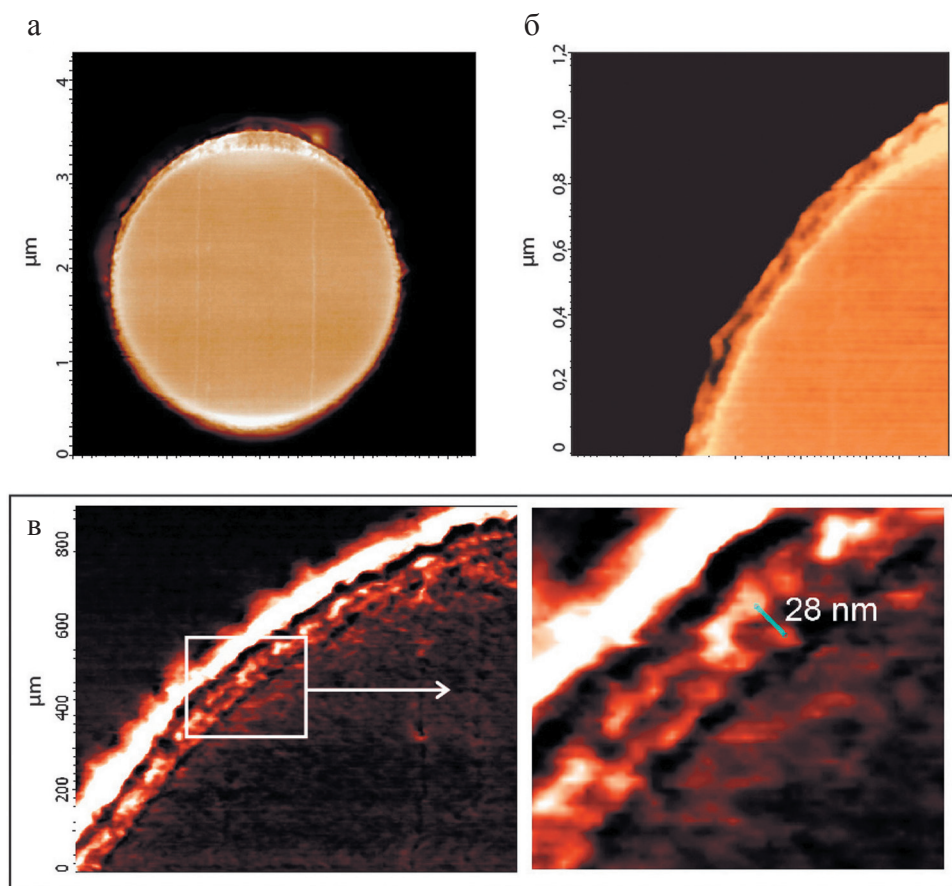


Рис. 6. Многослойная структура оболочки КТ-кодированной микросферы: а, б – АСМ-изображения среза микросферы, залитой в эпоксидную смолу, режим топографии; в – АСМ-изображения поперечного среза оболочки микросферы, метод отображения фазы

Для того чтобы исключить негативное влияние подобных эффектов на эффективность и надежность мультиплексной диагностики, КТ различных цветов в слоях оболочки микросферы должны быть разнесены на достаточное расстояние. Уникальные возможности технологии СЗНТ позволяют непосредственное исследование многослойной структуры оболочек микросфер на поверхности поперечного среза, выполненного ультрамикротомом.

Для кодирования многослойных оболочек микросфер при помощи КТ двух разных цветов на поверхность микросфер были нанесены два слоя отрицательно заряженных КТ, пространственно разделенные 15 полиэлектролитными слоями. На рис. 6 представлены результаты исследований структуры оболочек такой микросферы с использованием

метода СЗНТ. В оболочке микросферы четко выделяются два слоя КТ. Выполненные измерения показали, что расстояния между центрами соседних КТ во внутреннем и внешнем слоях находятся в диапазоне 25–30 нм. Таким образом, появляется возможность стабильного кодирования микросфер несколькими слоями КТ разных цветов и разных интенсивностей. Использование микросфер, кодированных двумя и более КТ, позволяет достигнуть высокой чувствительности и эффективности количественной детекции данных маркеров в формате многопараметрического анализа по сравнению со стандартными системами иммуноферментного анализа.

Результаты исследований показали, что технология СЗНТ предоставляет уникальные возможности для анализа особенностей наноструктуры, имеющих ключевое значение для эффективного использования подобных микросфер в системах мультипараметрической медицинской диагностики. Таким образом, представленная методология СЗНТ-анализа позволяет контролировать наноструктурные характеристики флуоресцентно-кодированных микросфер, необходимые для их стабильного функционирования в диагностических системах.

Исследования трехмерных микро- и наноструктур полиуретановых электроспиннинговых матриц и клеточно-инженерных конструкций на их основе

Одним из важнейших направлений регенеративной медицины является возвращение целостности и функций пораженным органам и тканям пациента при помощи имплантации тканеинженерных конструкций, включающих в себя трехмерный носитель для трансплантации клеток. При этом важно разработать и создать носитель не только с необходимыми биохимическими, иммунологическими и механическими свойствами для адгезии клеток и выработки ими внеклеточного матрикса *in vivo*, но и с заданной трехмерной микро- и наномасштабной морфологией.

В настоящей работе для исследований был использован полиуретановый микроструктурированный матрикс. Образцы полиуретанового матрикса были созданы с помощью комбинации метода трехмерной печати и технологии электроспиннинга. На напечатанную методом трехмерного принтирования решетку из полиуретановых полос шириной и толщиной 0,4 мм были нанесены полиуретановые микроволокна методом электроспиннинга.

На рис. 7 показано фазовое СЗМ-изображение ($37,34 \times 37,34$ мкм) поверхности исследуемого образца электроспиннингового матрикса после поперечного среза ультрамикротомом. На изображении выделяются срезы сети пересекающихся волокон диаметром от 1,6 до 6,0 мкм, проходящих через плоскость среза в разных направлениях и под разными углами.

Статистический анализ полученных изображений показал, что средний диаметр волокон составляет $3,24 \pm 1,44$ мкм.

СЗМ-измерения поверхности волокон после среза с высоким разрешением позволяют также исследовать наноструктуру волокон на поверхности и в объеме. Важным параметром, влияющим на адгезию клеток, является наношероховатость поверхности волокон, которую сложно определить обычными СЗМ-измерениями или другими методами анализа.



Рис. 7. СЗМ-изображение поверхности среза электроспиннингового полиуретанового матрикса. Метод отображения фазы, размер изображения $37,34 \times 37,34$ мкм, размерный отрезок 5 мкм

Этот параметр можно оценить, проанализировав шероховатость профиля границы волокна на изображении среза. Анализ измеренных профилей границ волокон показал, что среднее значение наношероховатости поверхности волокон составляет $22,1 \pm 3,0$ нм. Подобная наношероховатость лежит в оптимальном диапазоне для адгезии и пролиферации клеток.

На рис. 8 показаны два разных вида трехмерной реконструкции электроспиннингового полиуретанового матрикса в объеме $78,8 \times 52,3 \times 18,0$ мкм. Анализ полученной трехмерной структуры показал, что волокна занимают 27,5% общего объема, соответственно, степень объемной пористости матрикса составляет 72,5%, при размерах пор от 5 до 15 мкм. Эти величины соответствуют оптимальным диапазонам параметров пористости матриксов для пролиферации стволовых клеток (пористость от 70 до 90%, размер пор от 5 до 20 мкм). Также важнейшим критерием биосовместимости матриксов является отношение поверхности к объему,

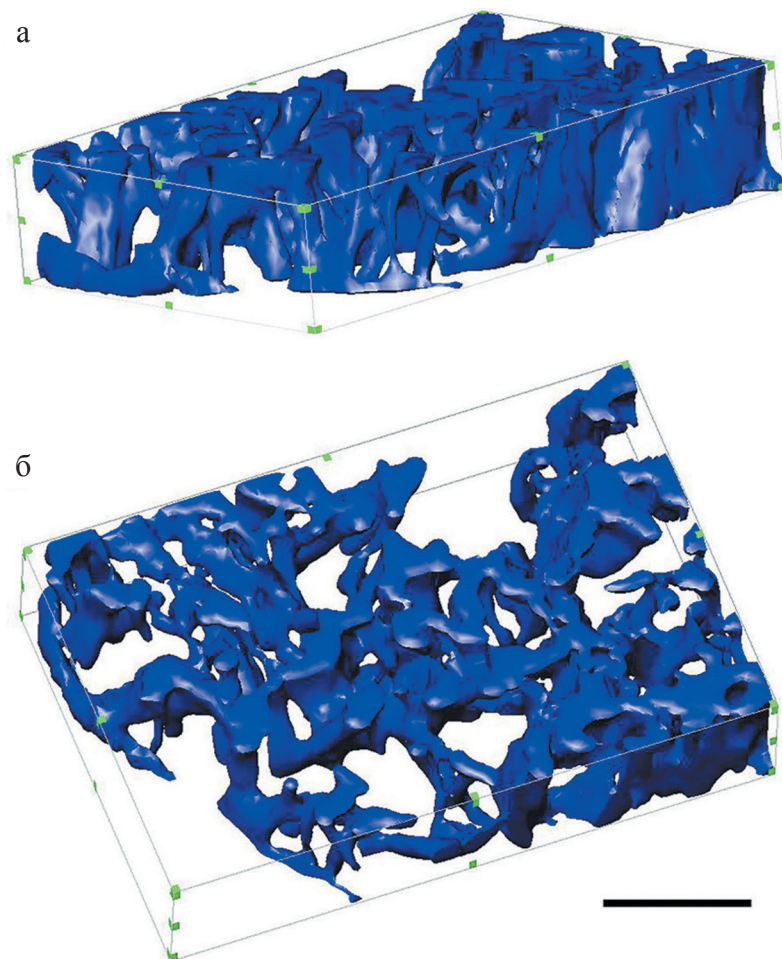


Рис. 8. Трехмерная СЗНТ-реконструкция структуры микроволокнистого электроспиннингового полиуретанового матрикса в объеме $78,8 \times 52,3 \times 18,0$ мкм: а – вид сбоку; б – вид сверху. Размерный отрезок 20 мкм

которое мы можем определить напрямую по данным трехмерной реконструкции. В нашем случае это отношение составляет $0,28 \text{ мкм}^{-1}$, что также лежит в диапазоне, оптимальном для адгезии и пролиферации донорских стволовых клеток на матриксах.

Таким образом, основываясь на полученных данных трехмерного анализа микро- и наноструктуры электроспиннингового полиуретанового матрикса методом СЗНТ, мы можем заключить, что использование данного матрикса в биоинженерной конструкции для имплантируемых протезов может значительно увеличить биосовместимость данных изделий

и эффективность регенерации ткани *in vivo* при имплантации тканеинженерных конструкций на его основе.

Для исследования микро- и наноструктурных особенностей взаимодействия биопринтированных клеточных сфероидов и клеток первичной культуры фибробластов человека с волокнами электроспиннингового полиуретанового матрикса были получены образцы отдельно лежащих сфероидов, прикрепившихся к поверхности электроспиннингового полиуретанового матрикса, через двое суток после биопринтирования, и был выполнен анализ полученных образцов методами электронной микроскопии и СЗНТ.

Сфероиды, полученные из первичной культуры фибробластов человека, размещали на поверхности биосовместимого полиуретанового матрикса с помощью оригинального трехмерного мультифункционального биопринтера Фабион (ЧУ «ЗД Биопринтинг Солюшенс», г. Москва, Россия), позволяющего с высокой точностью размещать на поверхности подложки единичные тканевые сфероиды в соответствии с заданной цифровой моделью. Изготовление экспериментальных образцов было выполнено совместно со специалистами Частного учреждения «Лаборатория биотехнологических исследований «ЗД Биопринтинг Солюшенс» (г. Москва, Россия).

На рис. 9 приведено СЭМ-изображение тканевого сфероида на поверхности матрикса. На полученном СЭМ-изображении видно, что отдельные клетки покинули сфероид и мигрировали на значительное расстояние от него, однако сфероид еще сохраняет свою форму.

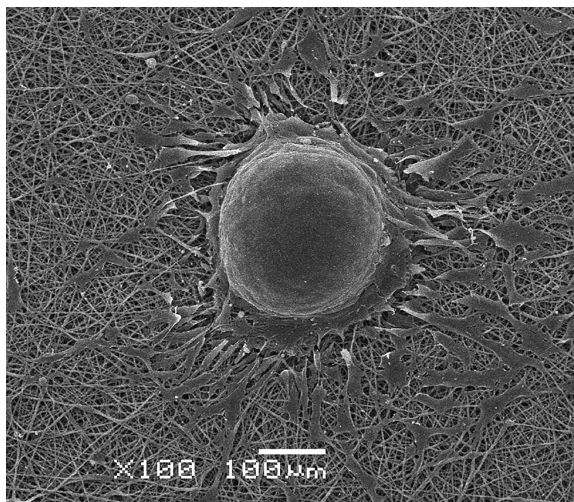


Рис. 9. СЭМ-изображение тканевого сфероида, биопринтированного на поверхность полиуретанового матрикса. Время после биопринтирования – 48 ч, $\times 100$, размерный отрезок 100 мкм

На рис. 10 показано фазовое СЗМ-изображение ($96,5 \times 96,5$ мкм) поверхности исследуемого образца после среза ультрамикротомом, выполненного в плоскости, перпендикулярной плоскости притертой подложки. На изображении выделяются срезы сети пересекающихся волокон электроспиннингового матрикса, граница тканевого сфероиды и отдельные мигрирующие клетки, прикрепившиеся к волокнам электроспиннингового матрикса вне сфероиды. Длина наблюдаемых мигрирующих клеток в плоскости среза составляет порядка 20 мкм, толщина составляет от 1,6 до 2,6 мкм. Таким образом, мы можем сделать вывод, что на начальном этапе распластывания тканевого сфероиды происходит миграция отдельных клеток, без образования утолщенного слоя клеток даже в непосредственной близости сфероиды.

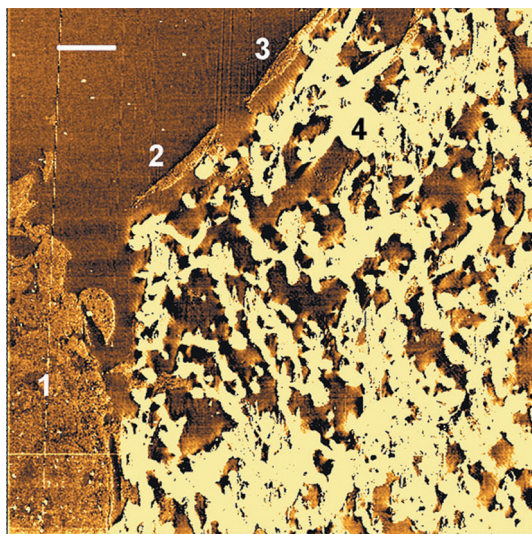


Рис. 10. СЗМ-изображение поверхности среза исследуемого образца. На изображении выделяются участок тканевого сфероиды (1), отдельные мигрирующие фибробласты (2, 3) и срезы сети пересекающихся волокон электроспиннингового матрикса (4). Метод отображения фазы, размер изображения $96,5 \times 96,5$ мкм, размерный отрезок 10 мкм

На рис. 11 приведено фазовое СЗМ-изображение ($25,0 \times 25,0$ мкм) нескольких клеток, прикрепленных к матриксу, на котором мы можем наблюдать клетки, мигрировавшие в глубину матрикса и расположенные между волокон, а также клеточные филоподии толщиной порядка 100 нм, обеспечивающие дополнительный контакт клеток с волокнами матрикса. Филоподии являются подвижными выступами клеточной плазматической мембраны, которые содержат плотные пучки параллельных актино-

вых филаментов. Они обеспечивают регулировку миграции и распределения клеток в матриксе, и соответственно, организации и прорастания ткани в объеме пористого матрикса. Таким образом, развитие средств исследования их трехмерной наноморфологии необходимо для понимания динамического взаимодействия клеток с матриксом.

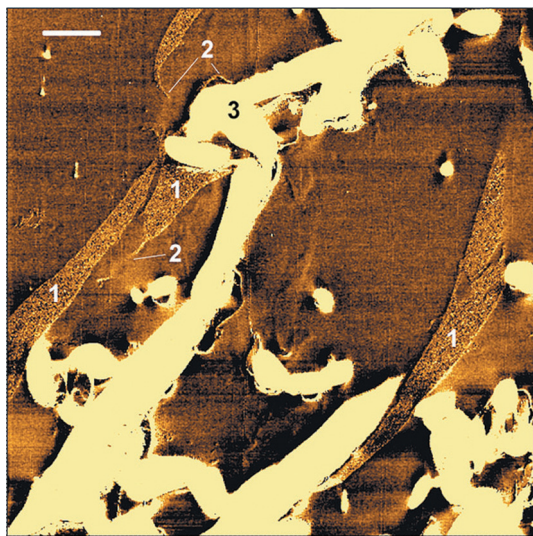


Рис. 11. СЗМ-изображение ($25,0 \times 25,0$ мкм) поверхности среза исследуемого образца. На изображении выделяются отдельные фибробласты (1), клеточные филоподии (2) и срезы сети пересекающихся волокон электроспиннингового матрикса (3).
Размерный отрезок 2 мкм. Метод отображения фазы

Для трехмерной реконструкции участка клетки на волокнах была получена серия из 23 последовательных СЗМ-изображений. После каждого последовательного среза поверхности ультрамикротомом с толщиной 150 нм одновременно снимались топографические и фазовые СЗМ-изображения исследуемой области ($32,0 \times 32,0$ мкм) с размером 512×512 пикселей.

Полученные трехмерные данные (рис. 12) позволили нам выполнить количественный анализ морфологических характеристик клетки и интерфейсов между клеткой и волокном. Так, средняя толщина клетки в направлении, перпендикулярном плоскости матрикса, составляет $4,5 \pm 0,8$ мкм. Средняя площадь сечения клетки в плоскости, перпендикулярной плоскости матрикса, составляет $116,4 \pm 18,2$ мкм², в то время как средний периметр сечения клетки в этой плоскости составляет $90,6 \pm 12,4$ мкм. Используемый нами метод позволяет оценить площадь контак-

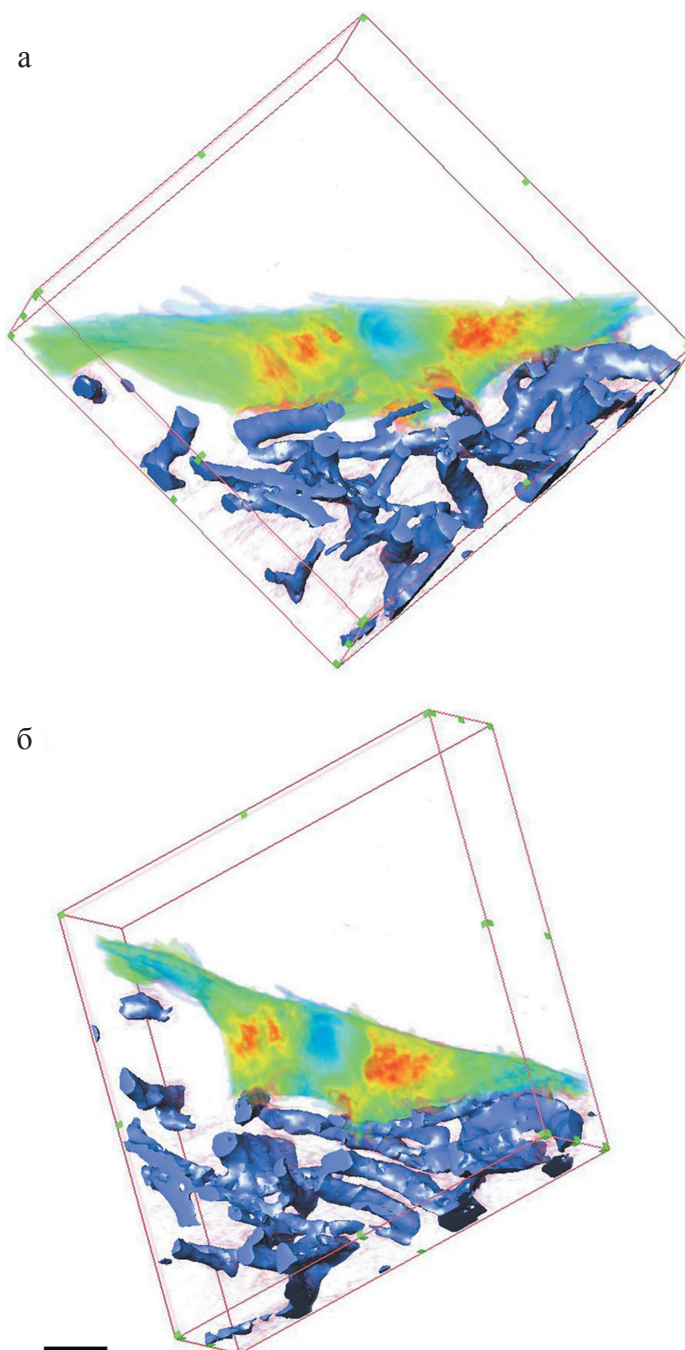


Рис. 12. Визуализации трехмерной СЗНТ-реконструкции фрагмента фибробласта и окружающих полиуретановых волокон, 23 среза толщиной 150 нм, реконструированный объем $32,0 \times 32,0 \times 3,3$ мкм, размерный отрезок 3 мкм

та клеток с волокнами матрикса, которая является важной характеристикой его способности к поддержке адгезии и пролиферации фибробластов.

Средняя суммарная длина периметра контактов клетки с волокнами матрикса составляет $9,9 \pm 2,2$ мкм, так что мы можем заключить, что только порядка 11% поверхности клетки контактирует с волокнами матрикса с формированием когерентных интерфейсов.

Микро- и наноструктурное исследование взаимодействия биопринтированного сфероида с матриксом, процесса его распластывания и миграции клеток методами СЗНТ позволяет более адекватно оценить эффективность использования биоинженерной конструкции матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины и спрогнозировать ее поведение *in vivo*, чем исследование взаимодействия матрикса с отдельными клетками.

Характер наблюдаемых особенностей взаимодействия фибробластов с полиуретановым электроспиннинговым матриксом свидетельствует о том, что исследованная конфигурация полиуретанового матрикса может рассматриваться как оптимальная как для адгезии фибробластов, так и для их миграции. Основываясь на полученных данных, мы можем заключить, что использование данного полиуретанового матрикса для создания биопринтированной клеточно-инженерной конструкции может значительно увеличить эффективность регенерации ткани при имплантации.

Исследование трехмерной структуры кардиомиоцитов крысы и клеточно-инженерных конструкций на их основе

Создание эффективных клеточно-инженерных конструкций на основе микроволокнистых матриксов требует тщательного исследования наномасштабных особенностей взаимодействия клеток и нановолокон матрикса, определяющих морфологические и механические свойства системы «клетка–волокно». Данные аспекты особенно важны при создании функциональных клеточно-инженерных конструкций на основе клеток миокарда для задач регенеративной медицины в области кардиологии, в частности для создания биоискусственной ткани миокарда для замещения и регенерации поврежденных участков сердца.

В данной работе было выполнено исследование трехмерной наноструктуры кардиомиоцитов и сердечных фибробластов крысы и наномасштабных особенностей взаимодействия кардиомиоцитов крысы с полилактидными электроспиннинговыми волокнами. Подготовка образцов клеток кардиомиоцитов и фибробластов сердечной ткани крысы и клеточно-инженерных конструкций на их основе выполнялась совместно с лабораторией биофизики возбудимых систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образова-

ния «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (МФТИ).

Кардиомиоциты и фибробласты для исследований были выделены из сердечной ткани новорожденных крыс породы Wistar (возраст 1–3 дня).

Выполнение последовательных измерений поверхности образцов после сверхтонких срезов ультрамикротомом позволяет исследовать трехмерную организацию органелл внутри клетки с разрешением в несколько десятков нм. Отработанная нами методика исследования наноразмерных внутриклеточных структур при помощи сканирующей зондовой нанотомографии применима для решения ряда задач структурной биологии, например, актуальной проблемы исследования трехмерной организации и взаимосвязанности комплексов митохондрий в кардиомиоцитах и других клетках.

Схема изготовления экспериментальных образцов неонатальных клеток миокарда крысы, культивированных на подвешенных полилактидных волокнах, полученных методом электроспиннинга, представлена на рис. 13, а. Средний диаметр использованных полилактидных нановолокон, согласно СЭМ-измерениям, составляет 616 ± 101 нм (рис. 13, б).

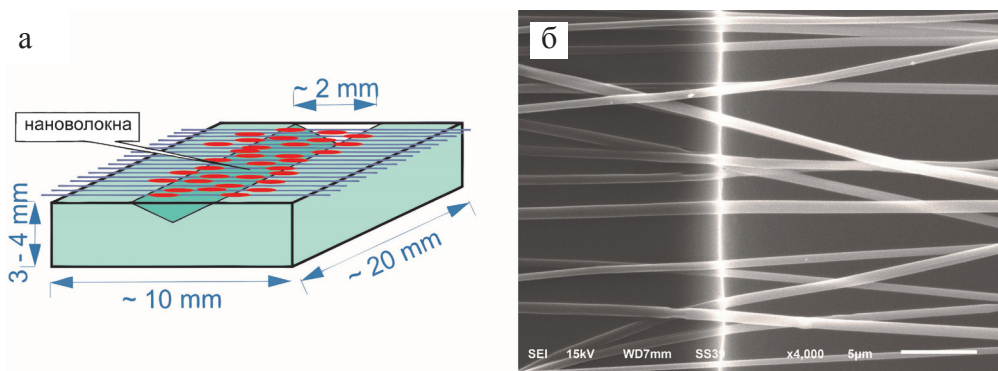


Рис. 13: а – схема подготовки подложки с подвешенными нановолокнами; б – СЭМ-изображение электроспиннинговых нановолокон. Размерный отрезок – 5 мкм

На рис. 14 приведены ТЭМ-изображения срезов кардиомиоцитов (рис. 14, а, б) и сердечных фибробластов (рис. 14, в, г), культивированных на подвешенных нановолокнах. На представленных изображениях кардиомиоцитов можно отметить, что кардиомиоциты могут обволакивать как единичное нановолокно, так и пучок нановолокон с эффективным диаметром до 1 мкм и более. В то же время на представленных изображениях сердечных фибробластов (рис. 14, в, г) видно, что они не обволакивают волокна подобным образом, а скорее распластаются на них.

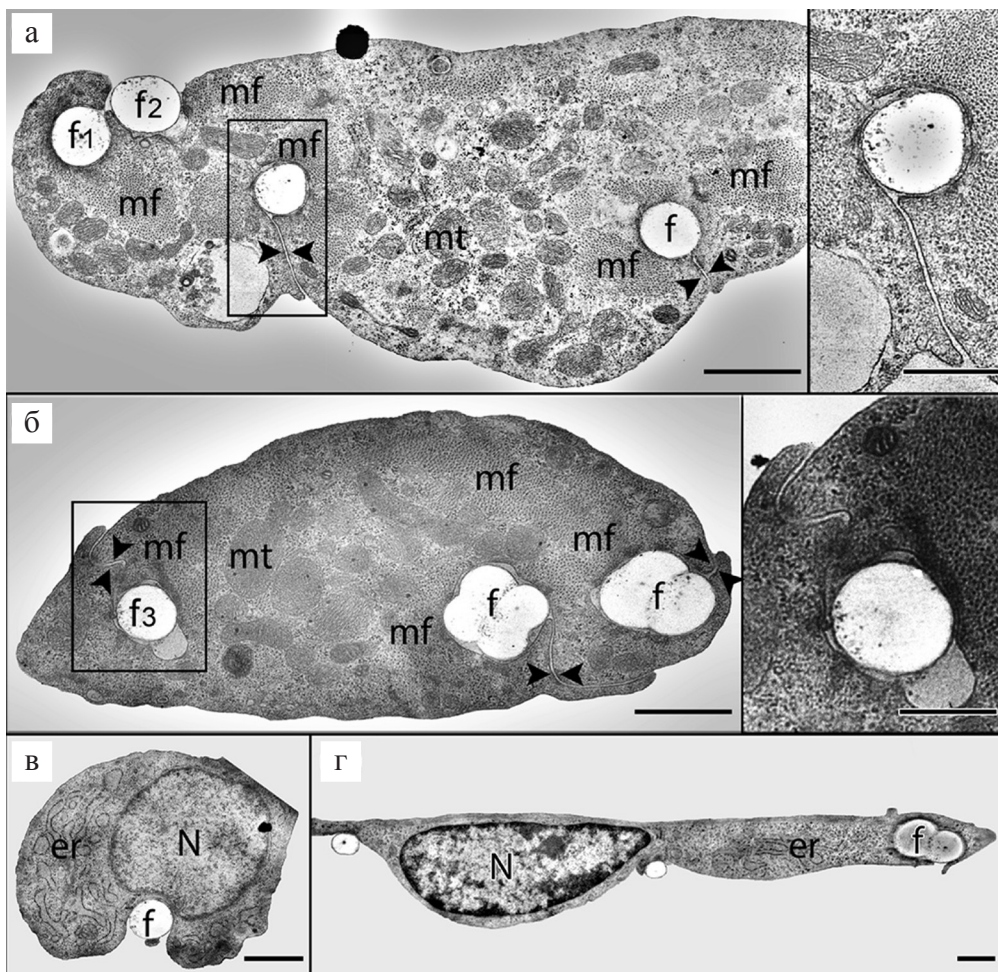


Рис. 14. ТЭМ-изображения кардиомиоцитов и сердечных фибробластов, культивированных на подвешенных нановолокнах: а, б – ТЭМ-изображения поперечных срезов кардиомиоцитов; на вставке: увеличенные изображения обозначенных прямоугольниками областей с волокнами и клеточными мембранами, обволакивающими волокна; в – ТЭМ-изображение поперечного среза веретенообразного фибробласта; г – ТЭМ-изображение поперечного среза полигонального фибробласта. Обозначения: f – нановолокна; mt – митохондрии; mf – миофибриллы; er – эндоплазматический ретикулум; N – ядро. Стрелками указаны складки клеточной мембраны. Размерные отрезки – 1 мкм. Размерные отрезки на вставках – 0,5 мкм

Несмотря на то, что волокна могут проходить глубоко в объеме кардиомиоцитов, мы, тем не менее, всегда можем выделить на ТЭМ-изображениях складки клеточных мембран, отделяющие волокна от клеток. Таким образом, топологически волокно остается снаружи объема клетки, ограниченного клеточной мембраной (вставки на рис. 14, а, б). Согласно выполненным измерениям на ТЭМ-изображениях 16 мембранных складок на 11 кардиомиоцитах, средняя ширина зазора между поверхностями мембраны составляет 22 ± 6 нм, в то время как длина подобной складки может достигать нескольких микрон.

На рис. 15 представлена трехмерная реконструкция участка кардиомиоцита, обволакивающего подвешенные полилактидные нановолокна,

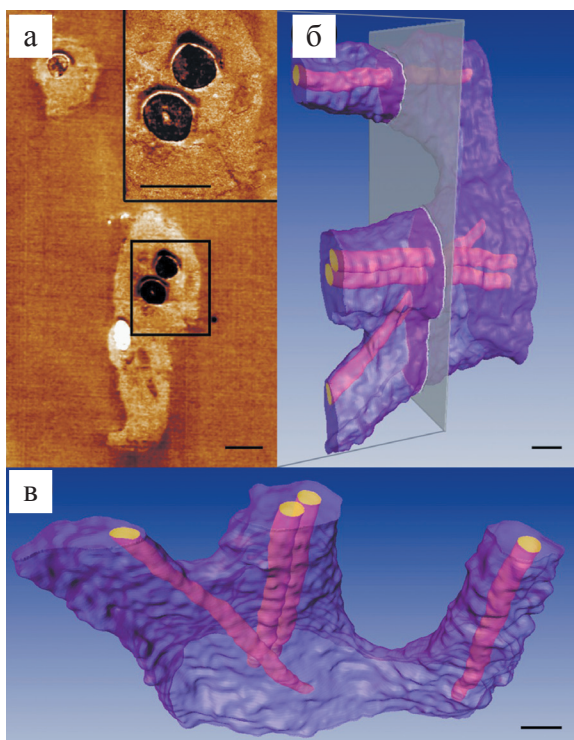


Рис. 15. Трехмерная СЗНТ-реконструкция кардиомиоцита, обволакивающего нановолокна: а – одно из топографических СЗМ-изображений (№ 27 из 54), использованное для трехмерной реконструкции; на вставке: увеличенная область, обозначенная прямоугольником, включающая в себя волокна и складку мембраны; б, в – трехмерные модели кардиомиоцита ($16,0 \times 16,0 \times 6,5$ мкм, 54 среза, толщина среза 120 нм). Выделенная плоскость на (б) соответствует положению СЗМ-изображения на (а). Размерный отрезок 1 мкм

полученная методом СЗНТ. Для получения данной трехмерной реконструкции было использовано 54 сегментированных СЗМ-изображения поверхности образца. Каждое изображение было получено последовательно после очередного среза ультрамикротомом толщиной 120 нм.

Полученные результаты свидетельствуют о способности кардиомиоцитов полностью обволакивать полимерные нановолокна с вытягиванием вдоль волокна, что заметно увеличивает площадь зоны контакта клетки и волокон. Характерно, что фибробласты демонстрируют вытягивание и распластывание на волокнах с формированием нескольких фокальных адгезионных кластеров, что согласуется с моделью фокальной адгезии.

Полученные результаты указывают на не исследованную ранее особенность взаимодействия кардиомиоцитов с нановолокнами и могут иметь существенное значение для повышения эффективности разработок новых биосовместимых матриц и тканеинженерных конструкций, в особенности для задач регенеративной медицины в области кардиологии.

Исследования трехмерной структуры ткани легкого крысы

В ходе выполнения работы была отработана методика пробоподготовки и выполнены исследования образцов нативных тканей легкого крысы методом СЗНТ.

На рис. 16 приведен пример полученного СЗМ-изображения (65×65 мкм) среза альвеолярного мешочка респираторного отдела легкого. На данном изображении можно выделить области пузырьков с размерами порядка 20–30 мкм и наноструктурированных межальвеолярных перегородок шириной 10–20 мкм.

Мембраны межальвеолярных перегородок характеризуются сложной формой и наноструктурой. Топология и морфологические параметры мембран имеют важнейшее значение для функциональности альвеол и эффективности процессов газообмена.

На рис. 17 показано СЗМ-изображение фрагмента области границы межальвеолярной перегородки с пузырьком (16×16 мкм), имеющей сложную морфологию. Для оценки трехмерной морфологии мембраны межальвеолярной перегородки была выполнена трехмерная реконструкция данного участка мембраны при помощи метода СЗНТ. Для этого было выполнено 10 последовательных срезов образца толщиной 120 нм и получено 10 последовательных СЗМ-изображений участка мембраны размером 16×16 мкм. Полученная визуализация трехмерной поверхности мембраны показана на рис. 18.

Необходимо отметить, что сложная морфология поверхности межальвеолярной перегородки характеризуется значительным увеличением эффективной площади мембраны. Специализированное программное обеспечение, используемое для визуализации трехмерных реконструкций,

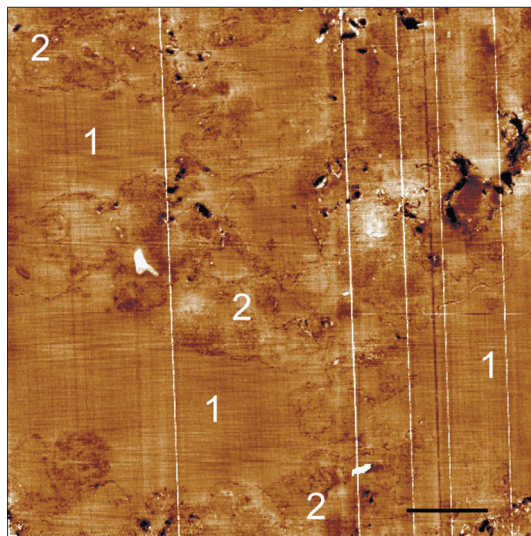


Рис. 16. СЗМ-изображение топографии поверхности альвеолярного мешочка после среза ультрамикротомом: размер скана 65×65 мкм, диапазон вариации высоты 18 нм, размерный отрезок 10 мкм.
1 – области пузырьков, 2 – альвеолярные перегородки

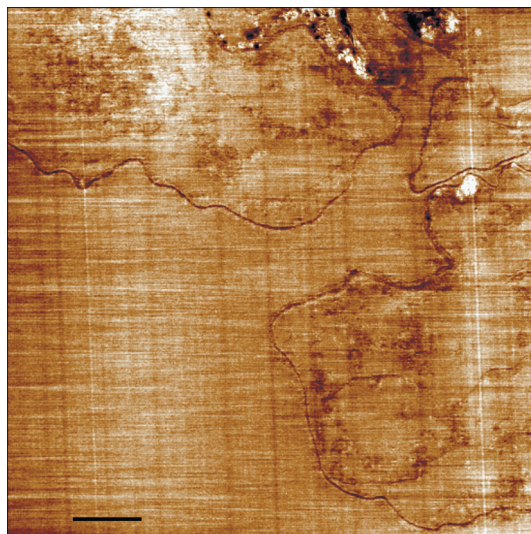


Рис. 17. АСМ-изображение топографии поверхности области границы межальвеолярной перегородки с пузырьком после среза ультрамикротомом: размер скана 16×16 мкм, диапазон вариации высоты 24 нм, размерный отрезок 2 мкм

позволяет определить удельную эффективную площадь поверхности σ , вычисляемую как отношение площади трехмерной поверхности к площади ее проекции на плоскость. Для полученной нами трехмерной реконструкции величина этого параметра составляет $2,7 \pm 0,2$, что свидетельствует о высокой степени развитости поверхности.

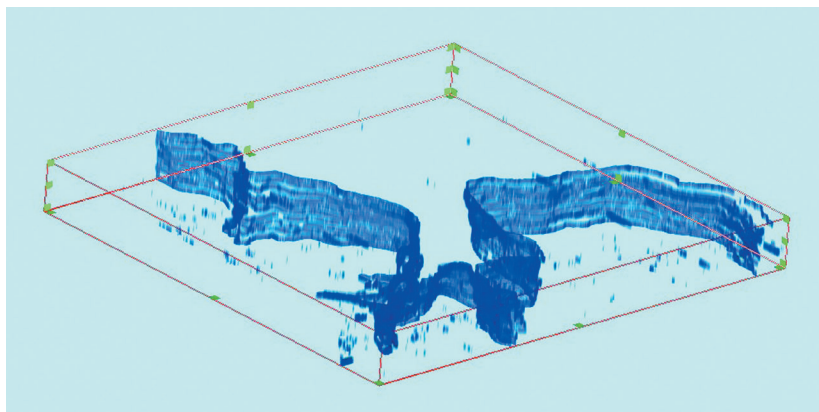


Рис. 18. Трехмерная реконструкция фрагмента мембраны межальвеолярной перегородки методом СЗНТ: $16 \times 16 \times 1,2$ мкм, толщина среза 120 нм

Отработанная нами методика исследования наномасштабных структур альвеол при помощи сканирующей зондовой нанотомографии применима для решения ряда задач структурной биологии, например, актуальной проблемы исследования трехмерной организации межальвеолярных перегородок и определения их количественных морфологических параметров на наноуровне.

Исследования трехмерной структуры ткани почки крысы

В ходе выполнения работы была отработана методика пробоподготовки и выполнены исследования образцов нативных тканей почки крысы методом СЗНТ.

На рис. 19 приведено типичное АСМ-изображение поверхности участка мозгового вещества ткани почки после среза ультрамикротомом. На данном изображении можно выделить каналцы мозгового вещества диаметром около 40 мкм. Каждый каналец отделен от окружающей ткани базальной мембраной, к которой примыкают эпителиальные клетки.

Для оценки трехмерной структуры ткани мозгового вещества почки была выполнена трехмерная реконструкция данной ткани при помощи метода СЗНТ. Для этого было выполнено 12 последовательных срезов образца толщиной 240 нм и получено 12 последовательных АСМ-изображе-

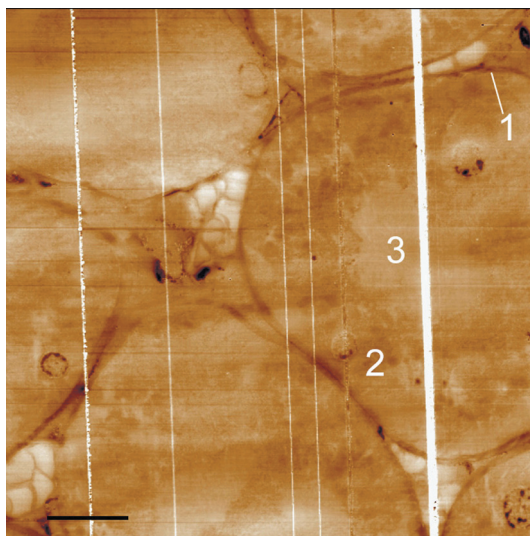


Рис. 19. АСМ-изображение топографии поверхности участка мозгового вещества почечной ткани после среза ультрамикротомом: размер скана 65×65 мкм, диапазон вариации высоты 80 нм, размерный отрезок 10 мкм. 1 – базальная мембрана, 2 – эпителиальные клетки, 3 – просвет канальца

ний участка мембраны размером 32×32 мкм. Полученная визуализация трехмерной реконструкции показана на рис. 20. На рис. 20, б, в приведены виртуальные сечения реконструируемого объема наклонными плоскостями, позволяющие визуализировать структуры внутри объема ткани.

Отработанная нами методика исследования наномасштабных структур почечной ткани при помощи сканирующей зондовой нанотомографии применима для решения актуальной проблемы исследования трехмерной организации и наномасштабной морфологии канальцев мозгового вещества почки.

Исследования трехмерной структуры ткани миокарда человека

В ходе выполнения работ была отработана методика пробоподготовки и выполнены исследования образцов нативной ткани миокарда человека, полученных из сердца посмертного донора. Образцы для исследований были предоставлены лабораторией физиологии человека МФТИ. После фиксации и дегидратации образцы ткани размерами $1 \times 1 \times 3$ мм заливались в эпоксидную среду для заливки образцов, затем выполнялись сверхтонкие срезы с помощью ультрамикротомы и проводились исследования методами СЗНТ, СЭМ и ТЭМ.

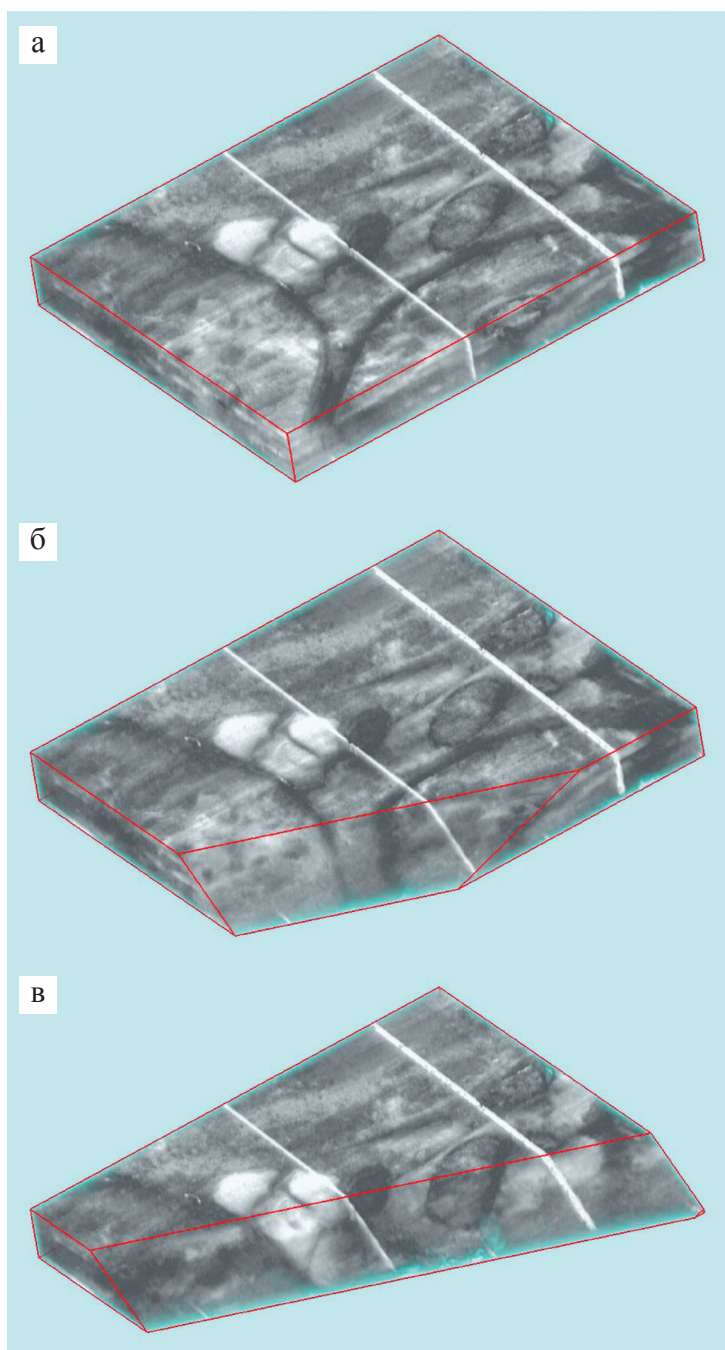


Рис. 20. Трехмерная реконструкция фрагмента мозгового вещества почки крысы методом СЗНТ: $28,0 \times 32,0 \times 2,88$ мкм, толщина среза 240 нм; б, в – сечения трехмерной реконструкции виртуальной наклонной плоскостью

На рис. 21 приведен пример полученного СЗМ-изображения (25×25 мкм) участка кардиомиоцита ткани миокарда человека. На данном изображении можно выделить ультраструктурные особенности клетки и ее компартментов, в частности митохондрий и саркомеров сократительного аппарата клетки. Саркомеры разделены Z-линиями на сегменты длиной около 2 мкм.

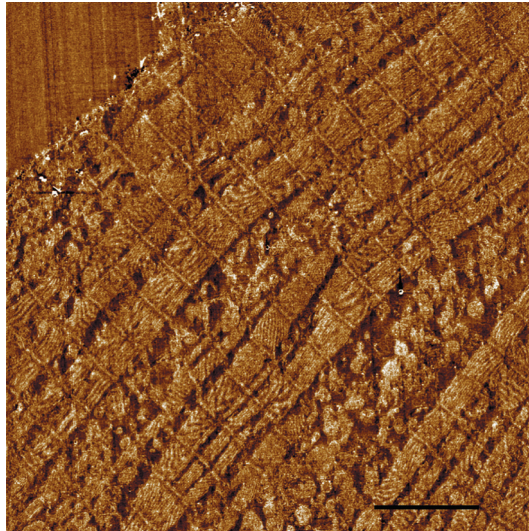


Рис. 21. СЗМ-изображение топографии поверхности кардиомиоцита в ткани миокарда человека после среза ультрамикротомом: размер скана 25×25 мкм, диапазон вариации высоты 5 нм, размерный отрезок 5 мкм

На увеличенном изображении сегмента кардиомиоцита (рис. 22) также отчетливо визуализируются наноразмерные филаменты в саркомерах. Период наблюдаемой структуры филаментов составляет 47 нм, что соответствует расстоянию между миозиновыми филаментами в саркомерах. Однако необходимо обратить внимание на волнообразные паттерны, наблюдаемые в индивидуальных сегментах саркомеров. Направления и формы данных структур отличаются для каждого индивидуального сегмента саркомера и независимы от направления среза или сканирования СЗМ, что позволяет сделать вывод о том, что они не являются артефактами среза или измерений. Данные паттерны могут располагаться в любом направлении по отношению к направлению саркомера, в том числе параллельно или перпендикулярно ему, период волн в них составляет от 100 до 250 нм. При этом стоит отметить, что мы можем выделить отдельные филаменты, проходящие через волновые паттерны.

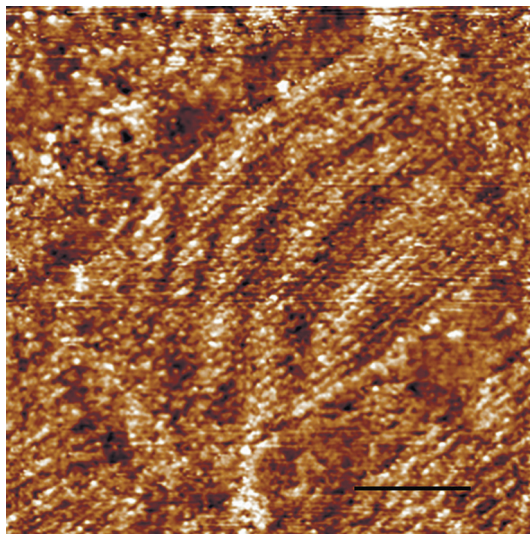


Рис. 22. СЗМ-изображение единичного сегмента саркомера, $2,3 \times 2,3$ мкм, вариация высоты 4,0 нм, размерный отрезок 500 нм

Было установлено, что направление и количественные параметры отмеченных волновых структур, индивидуальные для каждого сегмента саркомера, сохраняются при последовательных срезах саркомеров ультрамикротомом. Для исследования трехмерной морфологии наблюдаемых периодических паттернов была выполнена трехмерная реконструкция структуры участка кардиомиоцита методом СЗНТ. Было получено 16 последовательных СЗМ-изображений участков саркомеров размером $7,5 \times 7,5$ мкм после последовательных срезов образца толщиной 60 нм. Полученная визуализация трехмерной структуры показана на рис. 23. Проведенная реконструкция структуры в объеме показывает, что наблюдаемые волновые паттерны в сегментах саркомеров имеют объемный характер. На рис. 24 показана визуализация трехмерных волн в сегменте саркомера.

Для дополнительного анализа наблюдаемых структур были выполнены коррелятивные исследования одного и того же участка поверхности образца после среза ультрамикротомом методами СЗМ и СЭМ. Электронно-микроскопические исследования показали, что волновые структуры, совпадающие с наблюдаемыми нами методом СЗНТ, детектируются и при помощи СЭМ, однако на СЭМ-изображениях они гораздо менее выражены. Для дополнительной верификации полученных результатов были выполнены также исследования срезов, полученных на том же образце ткани миокарда, при помощи ТЭМ, позволившие идентифицировать периодические волнообразные паттерны в сегментах саркомеров, аналогичные обнаруженным на СЗМ и СЗНТ-изображениях.

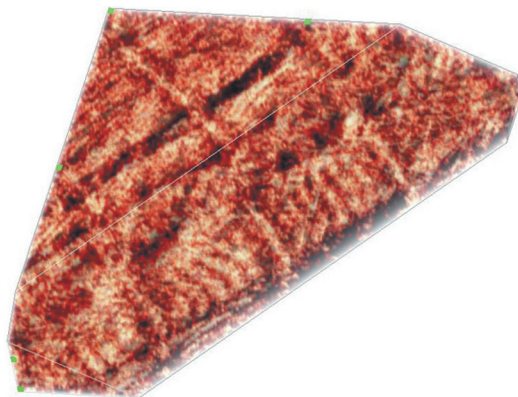


Рис. 23. Трехмерная реконструкция фрагмента кардиомиоцита методом СЗНТ: $7,5 \times 7,5 \times 1,0$ мкм, толщина среза 60 нм

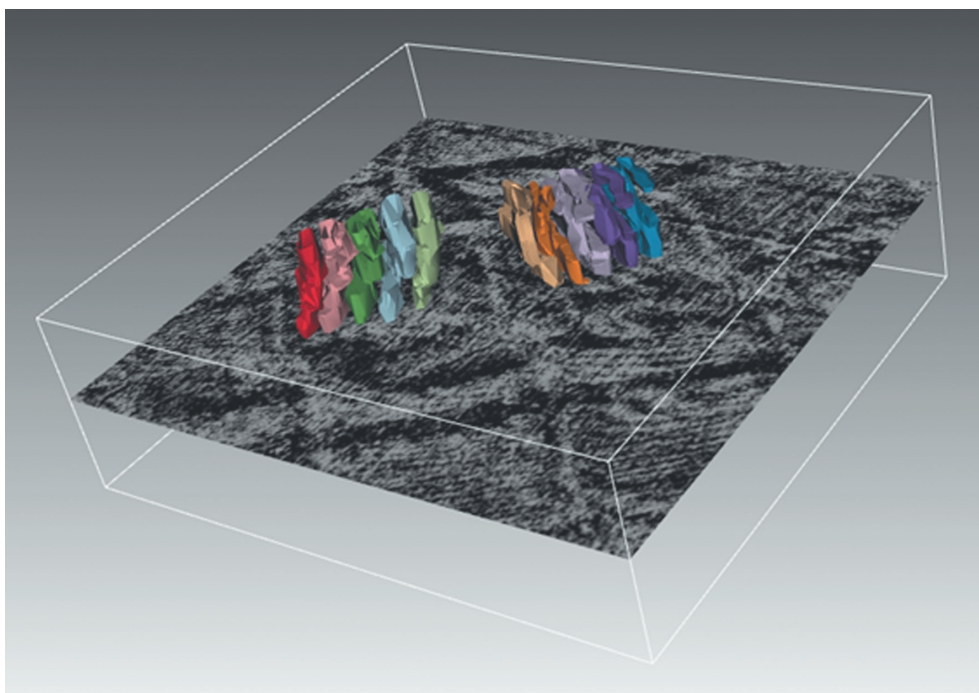


Рис. 24. Трехмерная визуализация волн в сегментах саркомеров, $7,5 \times 7,5 \times 1,0$ мкм

Полученные результаты указывают на то, что наблюдаемые паттерны являются следствием согласованного кооперативного взаимодействия между актиновыми и миозиновыми филаментами в саркомерах. Возникающий эффект механической согласованности может играть заметную

роль в мускульных сокращениях. Важным следствием подобной взаимосогласованности формирования актин-миозиновых мостиков является синхронизация соседних миозиновых филаментов через актиновый филамент, с которым они взаимодействуют. Вследствие этого локальные упругие смещения соседних актиновых филаментов также будут синхронизироваться, что будет приводить к возникновению периодичных локальных механических напряжений саркомере. Релаксация подобных локальных напряжений при срезе трехмерной структуры синхронизованного таким образом саркомера ультрамикротомом может приводить к возникновению периодических паттернов на поверхности образца, детектируемых при помощи СЗМ. Технология СЗНТ позволяет получать уникальную информацию о взаимосвязи наномасштабных особенностей структуры и функциональной активности клеток и тканей.

Заключение

Разработка новых методов изучения трехмерной наноструктуры биологических объектов и биоинженерных систем необходима для развития технологий тканевой инженерии и регенеративной медицины, так как трехмерные микро- и наноструктурные характеристики в значительной степени определяют биосовместимость и функциональные свойства клеточно-инженерных продуктов и бионанотехнологических систем диагностики и доставки биологически активных веществ.

Метод СЗНТ, основанный на комбинации методов сканирующей зондовой микроскопии и ультрамикротомии, не имеет прямых мировых аналогов. В данной работе технология трехмерного анализа микро- и наноструктуры биоматериалов, клеток и тканей с помощью СЗНТ успешно использована для решения ряда задач, возникающих в биологических и биомедицинских исследованиях, в том числе в области регенеративной медицины и трансплантологии.

Разработаны экспериментальные комплексы для СЗНТ, объединяющие ультрамикротом и СЗМ в двух конфигурациях: СЗМ со сканирующим зондом и СЗМ со сканирующим образцом. Функциональность, разрешение и уровень шумов разработанных комплексов позволяют проводить исследования биополимерных и биологических структур в наномасштабном диапазоне методами СЗНТ. Разработан алгоритм исследования биополимерных и биологических объектов методами СЗНТ, позволяющий реконструировать и визуализировать наноразмерные трехмерные структуры в объеме исследуемых объектов.

Выполнены исследования наноструктуры двух основных видов флуоресцентных микросфер, используемых для современной мультимаркерной диагностики с помощью проточной цитометрии: полимерных флуоресцентных микросфер с магнитными наночастицами и полимерных

микросфер, кодированных флуоресцентными КТ. Исследования с использованием технологии СЗНТ позволили получить уникальные пространственные распределения флуоресцентных красителей и магнитных наночастиц в магнитных микросферах и распределения флуоресцентных КТ в слоях оболочки кодированных КТ микросфер. Данные особенности наноструктуры имеют ключевое значение для эффективности использования подобных микросфер в системах мультипараметрической медицинской диагностики. В частности, было показано, что использованный метод флуоресцентного кодирования микросфер при помощи включения КТ в многослойные полимерные оболочки на поверхности микросферы позволяет формировать отдельные слои с КТ разных цветов, находящиеся на расстоянии не менее 25–30 нм друг от друга. Полученная структура многослойной оболочки исключает возможность паразитного влияния эффекта ФРПЭ на флуоресценцию данных слоев, что позволяет выполнять стабильное кодирование микросфер несколькими слоями КТ разных цветов и разных интенсивностей. Это обеспечивает возможность эффективного использования подобных КТ-кодированных микросфер для мультиплексного анализа, в том числе и для целей мультифакторной трансплантационной диагностики.

Выполнено исследование особенностей трехмерной микро- и наноструктуры полиуретанового двухмасштабного биосовместимого матрикса, полученного методами трехмерного принтирования и электроспиннинга, а также наноразмерных особенностей взаимодействия биопринтированных клеточных сфероидов из первичной культуры фибробластов человека с данным матриксом.

Использование технологии СЗНТ позволило определить важные морфологические параметры полиуретанового электроспиннингового матрикса, адгезированных на нем клеток и взаимодействий между волокнами и клетками. Ключевыми определяемыми параметрами такой клеточно-инженерной конструкции являются средний диаметр микроволокон, степень объемной пористости матрикса, размер микропор, отношение площади матрикса к объему, средние размеры, объем и площадь поверхности клеток, а также площадь областей когерентных адгезионных контактов клеток с волокнами. Анализ полученных данных позволяет заключить, что использование биопринтированной клеточно-инженерной конструкции с подобными параметрами может значительно увеличить эффективность регенерации ткани при имплантации.

Выполненное исследование наномасштабных особенностей взаимодействия клеток миокарда крысы с полилактидными электроспиннинговыми нановолокнами показало, что кардиомиоциты и фибробласты по-разному взаимодействуют с подобными нановолокнистыми матриксами. Было установлено, что кардиомиоциты в большинстве случаев полностью обволакивают нановолокна, создавая складку клеточной мембраны

длиной до нескольких микрон с формированием узкого (средняя ширина 22 нм) зазора, ведущего от волокна к внеклеточному пространству, что заметно увеличивает площадь зоны контакта клетки и волокон. При этом сердечные фибробласты в тех же условиях вытягиваются и распластываются на волокнах с формированием нескольких фокальных адгезионных кластеров, что согласуется с обычной моделью фокальной адгезии.

Полученные результаты указывают на не исследованную ранее особенность взаимодействия кардиомиоцитов с полимерными нановолокнами. Обнаруженный эффект может иметь существенное значение для разработок новых биосовместимых матриц и биоинженерных систем для задач регенеративной медицины в области кардиологии.

Выполнены исследования наноструктурных особенностей тканей легкого крысы с использованием метода СЗНТ. Полученная трехмерная реконструкция межальвеолярной перегородки свидетельствует о сложной морфологии ее поверхности. Удельная эффективная площадь поверхности σ реконструированного участка межальвеолярной перегородки составляет $2,7 \pm 0,2$, что свидетельствует о высокой степени развитости поверхности.

Выполнены исследования наноструктурной морфологии тканей почки крысы с использованием метода СЗНТ. Получена трехмерная реконструкция наноструктурной организации канальцев мозгового вещества почки крысы.

Выполненное исследование трехмерной структуры кардиомиоцитов миокарда человека позволило достоверно выявить и охарактеризовать периодические структуры в саркомерах кардиомиоцитов. Наблюдаемые паттерны с периодом в диапазоне 100–250 нм ассоциируются с согласованным кооперативным взаимодействием актиновых и миозиновых волокон при сокращении саркомеров. Обнаруженный эффект может иметь существенное значение для задач структурной биологии и диагностики патологических состояний сердца.

Технология СЗНТ позволяет получать уникальную информацию о взаимосвязи наномасштабных особенностей структуры и функциональной активности клеток и тканей. Использование технологии СЗНТ в комплексе с методами электронной микроскопии повышает достоверность анализа трехмерных наноструктур биологических объектов. Полученные результаты позволяют заключить, что поставленная цель данной работы достигнута.

Выводы

1. Разработаны экспериментальные аппаратные комплексы для сканирующей зондовой нанотомографии в двух основных конфигурациях: со сканированием зондом и со сканированием образцом.

2. Экспериментально обоснован предложенный алгоритм исследования биополимерных и биологических трехмерных структур в наноразмерном диапазоне методами сканирующей зондовой нанотомографии.
3. Разработан метод анализа трехмерных распределений магнитных включений в биополимерных системах, объединяющий сканирующую зондовую нанотомографию и магнитно-силовую микроскопию.
4. Разработан метод контроля распределения квантовых точек в оболочках микросфер с использованием сканирующей зондовой нанотомографии, обеспечивающий стабильную функциональность флуоресцентно-кодированных микросфер в системах мультиплексной диагностики.
5. Расстояние между квантовыми точками в полимерной оболочке микросфер, предназначенных для мультиплексного анализа биомаркеров, влияет на стабильность их флуоресцентного кодирования.
6. Определены трехмерные наноразмерные морфологические параметры микроволокнистого полиуретанового матрикса и адгезированных на нем фибробластов человека.
7. Фибробласты человека в форме сфероидов способны к адгезии и пролиферации как на поверхности, так и в объеме трехмерного микроволокнистого полиуретанового матрикса, что позволяет использовать микроволокнистые полиуретановые материалы для разработки тканеинженерных конструкций.
8. Продемонстрирована возможность использования метода сканирующей зондовой нанотомографии для анализа трехмерной структуры митохондрий в кардиомиоцитах крысы с разрешением до 10 нм.
9. Установлен разный характер взаимодействия адгезированных кардиомиоцитов и фибробластов из тканей сердца крысы с полилактидными нановолокнами. Обнаружено, что адгезированные кардиомиоциты способны полностью обволакивать поверхность нановолокна, а фибробласты вытягиваются и распластаются на волокнах с формированием фокальных адгезионных кластеров.
10. Проведен анализ наноморфологии трехмерной поверхности межальвеолярной перегородки ткани легкого крысы и определена удельная эффективная площадь ее поверхности, которая составляет $2,7 \pm 0,2$, что свидетельствует о высокой степени ее развитости.
11. В результате трехмерной реконструкции канальцев мозгового вещества почки крысы, выполненной с использованием сканирующей зондовой нанотомографии, установлена наноструктурная организация канальцев с разрешением до 20 нм.

12. Достоверно обнаружены и охарактеризованы периодические структуры в саркомерах кардиомиоцитов миокарда человека с периодом 100–250 нм.

Практические рекомендации

1. Метод сканирующей зондовой нанотомографии рекомендуется для исследований трехмерных микро- и наноструктурных характеристик полимерных и биологических объектов, а также для изучения распределений магнитных наночастиц и флуоресцентных нанокристаллов в подобных объектах.
2. При выборе микроволокнистых матриц для клеточно- и тканеинженерных конструкций следует учитывать следующие параметры: средний диаметр микроволокон, степень объемной пористости матрикса, размер микропор, отношение площади матрикса к объему, средние размеры, объем и площадь поверхности адгезированных клеток, а также площадь областей когерентных адгезионных контактов клеток с волокнами.
3. Микроволокнистые полиуретановые и полилактидные матрицы, получаемые методом электроспиннинга, рекомендуются к использованию для разработки новых тканеинженерных конструкций.
4. Влияние паразитных эффектов безызлучательного переноса энергии между квантовыми точками различных цветов на стабильность флуоресцентного кодирования полимерных микросфер в системах мультиплексной диагностики можно полностью исключить при расстоянии между слоями квантовых точек в оболочках микросфер не менее 20 нм.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Технология сканирующей зондовой нанотомографии может быть использована для трехмерного анализа наноструктуры клеток и тканей в норме и при патологических состояниях, а также для изучения наноструктуры клеточно-инженерных конструкций на базе различных матриц и клеток. Наиболее перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение трехмерной структуры нейрональных клеток и нейронных биоинженерных систем.

Также, несомненно, перспективными являются углубленные исследования обнаруженных наноструктурных особенностей кардиомиоцитов в сочетании с клинико-диагностическими данными.

Аппаратный комплекс СЗНТ может быть дополнен возможностями флуоресцентной конфокальной микроскопии, что позволит производить комплементарный анализ как физической, так и химической наноструктуры исследуемых объектов.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Efimov A.E.**, Tonevitsky A.G., Dittrich M., Matsko N.B. Atomic force microscope (AFM) combined with the ultramicrotome: a novel device for the serial section tomography and AFM/TEM complementary structural analysis of biological and polymer samples // *Journal of Microscopy*. – 2007. – Vol. 226. – № 3. – P. 207–217.
2. Немец Е.А., Марковцева М.Г., **Ефимов А.Е.**, Егорова В.А., Тоневицкий А.Г., Севастьянов В.И. Микро- и наноструктурные характеристики трехмерных пористых носителей ЭластоПОБ®-3D // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2008. – Т. 145. – № 3. – С. 345–347.
3. Василец В.Н., Казбанов И.В., **Ефимов А.Е.**, Севастьянов В.И. Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2009. – Т. XI. – № 2. – С. 47–53.
4. Alekseev A., **Efimov A.**, Lu K., Loos J. Three-dimensional electrical property reconstruction of conductive nanocomposites with nanometer resolution // *Advanced Materials*. – 2009. – Vol. 21. – № 48. – P. 4915–4919.
5. Сургученко В., Пономарева А., **Ефимов А.**, Немец Е., Агапов И., Севастьянов В. Особенности адгезии и пролиферации фибробластов мыши линии NIH/3T3 на пленках из бактериального сополимера поли(3-гидроксибутират-со-3-гидроксивалерата) с различной шероховатостью поверхности // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – Т. XIV. – № 1. – С. 72–77.
6. **Efimov A.E.**, Gnaegi H., Schaller R., Grogger W., Hofer F., Matsko N.B. Analysis of native structure of soft materials by cryo scanning probe tomography // *Soft Matter*. – 2012. – Vol. 8 – P. 9756–9760.
7. Mochalov K.E., Bobrovsky A.Yu., Oleinikov V.A., Sukhanova A.V., **Efimov A.E.**, Shibaev V., Nabiev I. Novel cholesteric materials doped with CdSe/ZnS quantum dots with photo- and electro-tunable circularly polarized emission // *Proc. SPIE*. – 2012. – Vol. 8475. – P. 847514.
8. Mochalov K.E., **Efimov A.E.**, Bobrovsky A.Yu., Agapov I.I., Chistyakov A.A., Oleinikov V.A., Nabiev I. High-resolution 3D structural and optical analyses of hybrid or composite materials by means of scanning probe microscopy combined with the ultramicrotome technique: an example of application to engineering of liquid crystals doped with fluorescent quantum dots // *Proc. SPIE*. – 2013. – Vol. 8767. – P. 876708.
9. Linkov P., Artyemyev M., **Efimov A.E.**, Nabiev I. Comparative advantages and limitations of the basic metrology methods applied to characterization of nanomaterials // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5. – № 19. P. 8781–8798.
10. Mochalov K.E., **Efimov A.E.**, Bobrovsky A., Agapov I.I., Chistyakov A.A., Oleinikov V., Sukhanova A., Nabiev I. Combined Scanning Probe Nanotomography and Optical Microspectroscopy: A Correlative Technique for 3D Characterization of Nanomaterials // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7. – № 10. – P. 8953–8962.

11. *Alekseev A., Efimov A., Loos J., Matsko N., Syurik J.* Three-dimensional imaging of polymer materials by scanning probe tomography // *European Polymer Journal*. – 2014. – Vol. 52. – P. 154–165.
12. *Brazhnik K., Grinevich R., Efimov A.E., Nabiev I., Sukhanova A.* Development and potential applications of microarrays based on fluorescent nanocrystal-encoded beads for multiplexed cancer diagnostics // *Proc. SPIE*. – 2014. – Vol. 9129. – P. 91292C.
13. *Ефимов А.Е., Агапов И.И.* Исследование нано- и микроструктуры биоматериалов для регенеративной медицины методом сканирующей зондовой нанотомографии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – Т. XVI. – № 3. – С. 109–116.
14. *Ефимов А.Е., Моисенович М.М., Bogush V.G., Agapov I.I.* 3D nanostructural analysis of silk fibroin and recombinant spidroin 1 scaffolds by scanning probe nanotomography // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4. – P. 60943–60947.
15. *Ефимов А.Е., Мойсенович М.М., Кузнецов А.Г., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапов И.И.* Исследование микро- и наноструктуры биосовместимых матриц из регенерированного фиброина *Bombux mori* методом сканирующей зондовой нанотомографии // *Российские нанотехнологии*. – 2014. – Т. 9. – № 11–12. – С. 68–72.
16. *Агапова О.И., Ефимов А.Е., Мойсенович М.М., Богуш В.Г., Агапов И.И.* Сравнительный анализ трехмерной наноструктуры пористых биодеградируемых матриц из рекомбинантного спидроина и фиброина шелка для регенеративной медицины // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2015. – Т. XVII. – № 2. – С. 37–44.
17. *Brazhnik K., Sokolova Z., Baryshnikova M., Bilan R., Efimov A., Nabiev I., Sukhanova A.* Quantum dot-based lab-on-a-bead system for multiplexed detection of free and total prostate-specific antigens in clinical human serum samples // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – № 5. – P. 1065–1075.
18. *Mochalov K.E., Efimov A.E., Oleinikov V.A., Nabiev I.* High-resolution Scanning Near-field Optical Nanotomography: A Technique for 3D Multimodal Nanoscale Characterization of Nano-biophotonic Materials // *Physics Procedia*. – 2015. – Vol. 73. – P. 168–172.
19. *Ефимов А.Е., Агапова О.И., Мочалов К.Е., Агапов И.И.* Three-dimensional Analysis of Nanomaterials by Scanning Probe Nanotomography // *Physics Procedia*. – 2015. – Vol. 73. – P. 173–176.
20. *Ефимов А.Е., Агапова О.И., Агапов И.И.* Сканирующий зондовый нанотомограф: особенности технических решений для анализа биомедицинских материалов при низких температурах // *Медицинская техника*. – 2015. – № 3. – С. 6–8.
21. *Ефимов А.Е., Агапова О.И., Парфенов В.А., Перейра Ф.Д.А.С., Буланова Е.А., Миронов В.А., Агапов И.И.* Исследование микро- и наноструктуры микроволоконистого биосовместимого полиуретанового матрикса методом

- сканирующей зондовой нанотомографии // *Российские нанотехнологии*. – 2015. – Т. 10. – № 11–12. – С. 70–75.
22. **Ефимов А.Е., Бобровский А.Ю., Агапов И.И., Агапова О.И., Олейников В.А., Набиев И.Р., Мочалов К.Е.** Сканирующая ближнепольная оптическая нанотомография: метод многопараметрического 3D-исследования наноструктурированных материалов // *Письма в Журнал технической физики*. – 2016. – Т. 42. – № 4. – С. 9–15.
23. **Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Парфенов В.А., Кудан Е.В., Перейра Ф.Д.А.С., Буланова Е.А., Миронов В.А., Агапов И.И.** Наноструктурные особенности контактов фибробластов и двухмасштабного биосовместимого полиуретанового матрикса // *Российские нанотехнологии*. – 2016. – Т. 11. – № 11–12. – С. 116–119.
24. *Bilan R.S., Krivenkov V.A., Berestovoy M.A., Efimov A.E., Agapov I.I., Samokhvalov P.S., Nabiev I., Sukhanova A.* Engineering of Optically Encoded Microbeads with FRET-Free Spatially Separated Quantum-Dot Layers for Multiplexed Assays // *Chem. Phys. Chem.* – 2017. – Vol. 18. – № 8. – P. 970–979.
25. **Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Волков А.Д., Хамкхаш Л., Агапов И.И.** Cryo scanning probe nanotomography study of the structure of alginate microcarriers // *RSC Advances*. – 2017. – Vol. 7. – P. 8808–8815.
26. **Ефимов А.Е., Агапов И.И., Агапова О.И., Олейников В.А., Мезин А.В., Молinari М., Набиев И., Мочалов К.Е.** A novel design of a scanning probe microscope integrated with an ultramicrotome for serial block-face nanotomography // *Review of Scientific Instruments*. – 2017. – Vol. 88. – P. 023701.
27. *Balashov V., Efimov A., Agapova O., Pogorelov A., Agapov I., Agladze K.* High resolution 3D microscopy study of cardiomyocytes on polymer scaffold nanofibers reveals formation of unusual sheathed structure // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 68. – P. 214–222.

Патенты

1. **Ефимов А.Е., Агапов И.И.** Способ исследования трехмерных структур // Патент № 2545471 Российская Федерация. МПК G01Q 60/00. Заявители и патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Общество с ограниченной ответственностью «СНОТРА». Оpubл. 27.03.2015 Бюл. № 9.
2. **Агапов И.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю.** Способ измерения поверхности объекта в режиме сканирующего зондового микроскопа // Патент № 2597959 Российская Федерация. МПК G01Q 30/20. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оpubл. 20.09.2016 Бюл. № 26.

3. *Аганов И.И., Аганова О.И., Ефимов А.Е., Соколов Д.Ю.* Координатный стол // Патент № 2618073 Российская Федерация. МПК G01N 1/28. Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оpubл. 02.05.2017 Бюл. № 13.

Список сокращений

АСМ	– атомно-силовая микроскопия
ГФП	– гексафлюоропропанол
КТ	– квантовые точки
МНЧ	– магнитные наночастицы
МСМ	– магнитно-силовая микроскопия
МФТИ	– Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)»
ПДМС	– полидиметилсилоксан
ПЛА	– полилактид
ПУ	– полиуретан
СЗМ	– сканирующая зондовая микроскопия
СЗНТ	– сканирующая зондовая нанотомография
СЭМ	– сканирующая электронная микроскопия
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФРПЭ	– Ферстеровский резонансный перенос энергии
3D	– трехмерный
DMEM	– культуральная среда Игла, модифицированная по методу Дульбекко
DMF	– диметилформамид
DMP-30	– 2,4,6-трис-(диметиламинометил)-фенол
RMS	– среднеквадратичное отклонение

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

Ахмадзай Р.М., Захаревич В.М.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оптимизация отдаленных результатов и улучшение функциональных показателей качества жизни является приоритетным направлением в трансплантологии. За последние годы наметилась тенденция к увеличению числа трансплантационных центров в России, растет число выполняемых трансплантаций. Все больше пациентов со сроками наблюдения, превышающими 5–7 лет после операции, наблюдаются в настоящее время. Важным является не только продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем, но и ее качество, которое, вероятно, напрямую зависит от эффективности работы трансплантата и развития патологии посттрансплантационного периода: эпизодов острого клеточного и анти-телообусловленного отторжения, развития васкулопатии и других факторов [Готье С.В., 2017; Готье С.В., 2014].

Общепринятыми критериями оценки эффективности лечения являются результаты инструментальных методов исследований, прежде всего эхокардиографии, позволяющие оценить функциональное состояние сердечного трансплантата – систолическую и диастолическую функцию миокарда, эффективность работы клапанного аппарата и другие параметры, однако они в полной мере не отражают самочувствия пациента, особенности его физического и эмоционального функционирования в обычной повседневной жизни, способность трудиться [Шевченко А.О., 2014].

Методы оценки качества жизни, применяемые в пред- и посттрансплантационном периодах, могут стать дополнительным критерием, отражающим эффективность трансплантации сердца как стратегического подхода в лечении пациентов с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности.

В литературе описаны различные методики определения качества жизни, а выбор конкретного метода, как правило, остается за группой исследователей [Almenar L., 2010; Almenar L., 2011; Scientific registry of transplant recipients. National Report: Heart Summary, 2011].

К настоящему времени изучение качества жизни приобретает новую ценность, становясь важным инструментом оценки результатов операции, уровня последующей реабилитации и эффективности посттрансплантационной терапии.

Цель исследования

Определить факторы, влияющие на повышение качества жизни реципиентов донорского сердца.

Задачи исследования

1. Изучить качество жизни и функциональный статус реципиентов донорского сердца до трансплантации сердца, в раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах.
2. Выявить предтрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца.
3. Определить посттрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца.
4. Определить роль трансплантации сердца в лечении пациентов с застойной сердечной недостаточностью как метода восстановления качества жизни.

Научная новизна

Исследование является первым в РФ и основывается на анализе самой значительной по количеству популяции пациентов с трансплантированным сердцем. В основе работы лежит сравнительный анализ показателей качества жизни и функциональной активности значительной и достаточной по репрезентативности выборки – 150 реципиентов сердца. Результаты исследования и выводы, сформулированные на их основе, являются уникальными для российской кардиотрансплантологической практики. Продемонстрирована высокая эффективность трансплантации сердца как хирургической стратегии лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью в аспекте достижения высоких показателей качества жизни. Выявлены прогностические критерии улучшения показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца.

Практическая и теоретическая значимость

Представлена высокая эффективность трансплантации сердца как хирургической стратегии лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью, обеспечивающей высокий уровень качества жизни реципиентов сердца, сохраняющийся на протяжении всего периода на-

блюдения. Выявлены прогностические критерии улучшения показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца. Представлена эффективность трансплантации сердца в аспекте достижения социализации и возвращения пациентов к трудовой деятельности. В работе показано, что исследование показателей качества жизни на различных этапах лечения наряду с рутинными методами клинического и инструментального обследования пациентов и оценки функции трансплантата также является эффективным инструментом оценки интегрального результата проводимого лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Положения, выносимые на защиту

1. Качество жизни пациентов после трансплантации сердца существенно превосходит предоперационные показатели и сохраняется на высоком уровне в течение всего периода наблюдения.
2. Наилучшие показатели физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни могут быть достигнуты в возрастной группе реципиентов от 18 до 34 лет.
3. Применение механической поддержки кровообращения до трансплантации сердца приводит к снижению физических компонентов качества жизни только в ранние сроки после ТС. Годичные показатели качества жизни реципиентов сердца после применения механической поддержки кровообращения не отличаются от аналогичных показателей общей группы реципиентов.
4. Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения в послеоперационном периоде не оказывают значимого влияния на физические и психоэмоциональные компоненты качества жизни.
5. Трансплантация сердца является эффективным методом восстановления качества жизни и трудоспособности пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в исследование включено 150 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009 г. по март 2018 г.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (150 пациентов, перенесших трансплантацию сердца) с использованием современных инструментальных методов и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских и клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца» (2015–2017 гг.). Апробация работы проведена 05.07.2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных подразделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 17–19 сентября 2018 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в кардиологическом и кардиохирургическом отделении № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), в лечебном процессе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» и ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа, Республика Башкортостан.

Публикации

По материалам исследования опубликованы 3 научные статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 150 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, обследованных на этапе подготовки к оперативному вмешательству и в разные сроки после трансплантации сердца. Все пациенты были обследованы и прооперированы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусствен-

ных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009 г. по март 2018 г. Показаниями к выполнению трансплантации сердца являлось развитие терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, а также невозможность проведения каких-либо реконструктивных оперативных вмешательств на собственном сердце. Выраженные клинические проявления сердечной недостаточности в виде одышки, гипотонии, нарушений ритма сердца, отеков, асцита, анасарки или др. в той или иной степени присутствовали у всех пациентов до оперативного вмешательства.

Средний возраст реципиентов сердца составил $48,76 \pm 11,20$ года (от 19 до 74 лет), мужчин было 132 (88,00%), женщин – 18 (12,00%). Все пациенты имели застойную сердечную недостаточность III–IV функционального класса NYHA, рефрактерную к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 109 (72,67%) случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 41 (27,33%) – постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка. Все операции трансплантации сердца проводились в условиях искусственного кровообращения по двум основным методикам: бикавальная и биатриальная. Выбор методики оперативного вмешательства осуществлялся интраоперационно, непосредственно оперирующим хирургом. Методика оперативного вмешательства заключается в следующем: в обоих случаях изначально накладывался анастомоз между левым предсердием реципиента и донорского сердца, затем между верхней и нижней полыми венами реципиента и донора при выполнении бикавальной трансплантации сердца или между правыми предсердиями реципиента и донора при биатриальной, далее в обоих случаях последовательно накладывались анастомозы между аортами и легочными артериями реципиента и донора. Для консервации донорского сердца во всех случаях использовался охлажденный кардиоплегический раствор Custodiol (Dr. F. KOHLER CHEMIE, GmbH, Германия) в количестве 3000 мл, вводимый антеградно в аорту донорского сердца в процессе его эксплантации. Забор сердца проводился дистанционно. Время ишемии трансплантата (от момента наложения зажима на аорту донора до снятия зажима с аорты по окончании основного этапа операции у реципиента) во всех случаях не превышало 6 часов. Продолжительность наблюдения пациентов составила от 1 до 171 месяца, начиная с момента выполнения трансплантации сердца и до окончания наблюдения за пациентом.

Методы исследования

Все пациенты проходили госпитальный этап лечения по программе обследования реципиентов на трансплантацию сердца, включавший в

себя инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Неинвазивные методы диагностики включали исследования: электрокардиография в 12 отведениях (аппараты «Megacart» фирмы «Siemens», Германия), эхокардиография (проводили на аппаратах «VIVID 9» фирмы «GE», США). Обследование включало выполнение двухмерной ЭхоКГ для определения объемных характеристик левого желудочка по формуле «площадь–длина» (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) с вычислением ФИ ЛЖ (отделение ультразвуковой и функциональной диагностики – зав. к. м. н. И.Ю. Тюняева). Проводились расширенные лабораторные методы обследования: общий анализ мочи, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, исследование крови на инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, вирусы герпес-группы, цитомегаловирус), группа крови и антигены HLA, развернутая коагулограмма (АЧТВ, фибриноген), гормоны щитовидной железы, развернутый биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, общий, прямой и непрямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза), КЩС, электролиты.

В послеоперационном периоде всем без исключения пациентам выполнялась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Сроки проведения биопсии определялись индивидуально, первая биопсия проводилась в сроки от 4 до 10 суток после ТС, при необходимости повторно на 14–20-е сутки после ТС. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клинико-лабораторном обследовании (как правило, ежегодно) или по наличию показаний. Диагностику острого клеточного отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомиокардиальных биоптатов. Степень клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали как по рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), так и по используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Иммуногистохимическое исследование эндомиокардиального биоптата осуществляли с оценкой фиксации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d-фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах; результаты оценивали с учетом рекомендаций международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) 2005 года (в отделении клинической патологии – зав. к. м. н. Н.П. Можейко).

Всем пациентам одновременно с проведением эндомиокардиальной биопсии, ежегодно или чаще, при наличии показаний, проводилось коронароангиографическое исследование (отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и хирургического лечения – зав. д. м. н., профессор Б.Л. Миронков). Коронарографическое исследование проводили по методике М. Judkins, на аппаратах AxiomArtis (Siemens, Германия) и ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). При верификации наличия стенозов коро-

нарных артерий оценивалась локализация поражения и степень сужения в каждой из ветвей коронарных артерий. На этапах пред- и постоперационного амбулаторного или госпитального обследования проводился тест с 6-минутной ходьбой. С его помощью оценивали толерантность к физической нагрузке, отмечали дистанцию в метрах, пройденную пациентом в течение 6 минут. Класс сердечной недостаточности оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Основным методом оценки качества жизни был признан опросник качества жизни «SF-36» (Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form heart surgery), который является наиболее распространенным в мире методом оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией. Он включает в себя 8 основных категорий, в полной мере отражающих физические и психоэмоциональные критерии качества жизни.

1. Физическое функционирование. Отражает самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок. Показатель демонстрирует объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья: чем он выше, тем большую физическую нагрузку, по мнению исследуемого, он может выполнить. Низкие показатели свидетельствуют о том, что физическая активность значительно ограничена состоянием здоровья.
2. Рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием. Отражает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной, повседневной деятельности. Чем выше показатель, тем меньше проблемы со здоровьем ограничивают их повседневную деятельность. Низкие показатели указывают на то, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием здоровья.
3. Болевой порог. Характеризуется интенсивностью испытываемых пациентом болевых ощущений и их влиянием на способность осуществлять повседневную деятельность, включая работу по дому. Низкие значения говорят о более выраженных болевых ощущениях, ограничивающих активность пациента.
4. Общее состояние здоровья. Показатель отражает оценку больным своего самочувствия в данный момент времени и дальнейшие перспективы его улучшения или ухудшения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья пациента.
5. Психическое здоровье отражает настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций: чем выше показатель, тем больше времени пациенты чувствуют себя спокойными, умиротворенными. Низкие показатели свидетельство-

вали о наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии.

6. Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. д.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
7. Показатель социального функционирования. Характеризуется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.
8. Жизненная активность. Пациент может охарактеризовать себя «полным сил и энергии» или же, напротив, «обессиленным». Чем ниже значение показателя, тем ниже жизненная активность пациента.

Опросник качества жизни позволяет получить результаты по каждому из разделов в значениях от 0 до 100 баллов, при этом наиболее высокий балл указывает на высокий уровень качества жизни.

Оценка качества жизни проводилась на этапах предоперационного обследования, в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Статистическая обработка полученных результатов

Данные исследования анализировались методами параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel (2016) и Statistica 13.3 (StatSoft). Приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность различий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни для сравнения независимых переменных. Выживаемость оценивали с помощью построения кривых Каплана–Мейера (оценка достоверности различий на основании критерия Гехана–Уилкоксона). Для анализа качественных признаков – критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Реципиентами пересаженного сердца являлись пациенты с выраженными проявлениями застойной сердечной недостаточности, низкой то-

лерантностью к физическим нагрузкам, застойными явлениями по большому и малому кругам кровообращения. Тяжесть проявлений застойной сердечной недостаточности требовала на фоне продолжения стандартной медикаментозной терапии применения длительной инотропной поддержки (допамин или добутамин в индивидуально подобранных дозировках) у 20 (13,33%) пациентов, у 32 (21,33%) потребовалось применение систем механической поддержки кровообращения (UNOS 1A). Клинические проявления застойной сердечной недостаточности реципиентов на этапе ожидания донорского сердца были обусловлены выраженным снижением показателей насосной функции сердца (фракция изгнания ЛЖ составила $26,13 \pm 11,21\%$), выраженной дилатацией полостей сердца (конечно-диастолический объем ЛЖ в среднем составил $213,13 \pm 49,50$ мл), повышенным давлением в легочной артерии (расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) составило $45,13 \pm 23,68$ мм рт. ст.), что соответствовало показателям легочной гипертензии 1–2-й степени.

Показатели качества жизни реципиентов оценены до оперативного вмешательства. Как физические, так и психоэмоциональные компоненты качества жизни характеризовались крайне низкими уровнями, отражающими выраженный дефицит физической активности.

В наибольшей степени снижались показатели физической активности пациентов. Показатель физического функционирования, отражающий степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок, таких как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, а также показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, отражающий влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу и выполнение повседневных обязанностей), оказались на наиболее низких уровнях, $26,67 \pm 11,46$ и $5,56 \pm 5,27\%$ соответственно. Данные показатели в полной мере соотносились с тяжестью общего состояния пациентов и низкими показателями толерантности к физическим нагрузкам на этапе предоперационного обследования и ожидания донорского органа. Общая оценка своего самочувствия, а также перспективы его улучшения также была крайне низкой, в среднем 1/3 от максимальных показателей ($31,89 \pm 11,11\%$).

Среди всей группы показателей, отражающих качество жизни, наилучшим оказался уровень социального функционирования, характеризующий степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение), в среднем он составил $46,06 \pm 15,61\%$. Данный показатель по-прежнему находится существенно ниже нормальных показателей, однако значимо выше, чем показатели, характеризующие физическую активность, указывая тем самым на возможность коррекции показателей психоэмоционального качества жизни даже в условиях наличия тяжелой застойной сердечной недостаточности.

Выполнение трансплантации сердца приводит к радикальному лечению застойной сердечной недостаточности, нивелируя практически полностью ее проявления в среднем к окончанию 3–4-й недели после операции. Происходит восстановление параметров ЭхоКГ и функционального класса сердечной недостаточности до нормальных или субнормальных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Данные ЭхоКГ реципиентов на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после операции

Показатели	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	p, достоверность, Mann–Whitney
КДО ЛЖ, мл	295,0 ± 96,51	103,13 ± 12,60	0,0001
КСО ЛЖ, мл	213,13 ± 49,50	61,01 ± 24,61	0,0001
ФИ %	26,13 ± 11,21	68,12 ± 12,19	0,0001
ДЛА, мм рт. ст.	45,13 ± 23,68	35,22 ± 6,55	0,002

Значимый прирост фракции изгнания ЛЖ (в среднем на 260,7%, $p = 0,001$), уменьшение полостей сердца (в среднем на 65,04%, $p = 0,001$), а также нормализация показателей давления в легочной артерии ($p = 0,02$) отражаются в достоверном приросте толерантности к физическим нагрузкам. Показатели теста 6-минутной ходьбы значимо возрастают уже в ранние сроки после трансплантации сердца, увеличиваясь в среднем на 201,26% ($p = 0,02$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей тестов 6-минутной ходьбы, проведенных у реципиентов с застойной сердечной недостаточностью, на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после трансплантации сердца

Показатели	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	p, достоверность, Mann–Whitney
Показатели теста 6-минутной ходьбы (м)	197,8 ± 43,97	398,1 ± 83,97	0,02

Несмотря на то что пациенты продолжают восстановительный период лечения еще достаточно длительное время после операции, результаты

в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения показателей качества жизни проявляются уже в ранние сроки.

К 3–4-й неделе после выполнения трансплантации сердца ввиду особенностей оперативного доступа (необходимость выполнения стандартной срединной стернотомии, применения искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения, в некоторых случаях – методов механической поддержки кровообращения и заместительной почечной терапии) у пациентов сохраняются вынужденные ограничения в физической нагрузке, проявляющиеся, как правило, в необходимости ограничения активности в верхнем плечевом поясе. Даже несмотря на это, большая часть как физических, так и психоэмоциональных компонентов качества жизни на ранних сроках после операции значительно увеличивается (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов с застойной сердечной недостаточностью на этапе ожидания донорского сердца и через 3–4 недели после трансплантации сердца

Качество жизни	До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа	После трансплантации сердца, 3–4 недели	Достоверность различий, р
Физическое функционирование (%)	26,67 ± 11,46	40,38 ± 22,03	0,11
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)	5,56 ± 5,27	21,92 ± 16,01	0,02
Болевой порог (%)	56,56 ± 22,07	47,62 ± 25,97	0,28
Общее состояние здоровья (%)	31,89 ± 11,11	60,54 ± 15,85	0,001
Психическое здоровье (%)	42,44 ± 14,28	63,38 ± 14,86	0,01
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%)	24,06 ± 20,80	25,64 ± 43,36	0,18
Социальное функционирование (%)	46,06 ± 15,61	62,42 ± 30,59	0,17
Жизненная активность (%)	35,00 ± 13,69	56,15 ± 15,30	0,01

Достоверно увеличиваются показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья, психического здоровья и жизненной активности. При этом следует отметить тенденцию к росту всех остальных показателей качества жизни.

Наиболее полно показатели качества жизни реципиентов пересаженного сердца восстанавливаются к концу первого года после операции (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 3–4 недели и один год после операции

Качество жизни	После трансплантации сердца, 3–4 недели	Спустя один год после трансплантации сердца	Достоверность различий, р
Физическое функционирование (%)	40,38 ± 22,03	72,50 ± 21,26	0,006
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)	21,92 ± 16,01	54,77 ± 29,82	0,001
Болевой порог (%)	47,62 ± 25,97	75,09 ± 24,16	0,04
Общее состояние здоровья (%)	60,54 ± 15,85	64,41 ± 16,27	0,94
Психическое здоровье (%)	63,38 ± 14,86	71,45 ± 15,43	0,81
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%)	25,64 ± 43,36	54,55 ± 41,84	0,07
Социальное функционирование (%)	62,42 ± 30,59	78,98 ± 15,13	0,24
Жизненная активность (%)	56,15 ± 15,30	69,32 ± 15,68	0,28

В процессе сравнительного анализа нами отмечено, что в течение первого года после операции продолжается рост показателей качества жизни реципиентов. Достоверно по сравнению с первыми послеоперационными неделями возрастают физическое функционирование ($p = 0,006$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p = 0,001$), а также болевой порог ($p = 0,04$). Фактически достигнутые показатели уровня качества жизни к концу первого года после трансплантации серд-

ца соответствовали хорошим и повышенным уровням. При сравнении показателей до и спустя год после оперативного лечения все без исключения показатели качества жизни достоверно возрастали: физическое функционирование ($p = 0,00007$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p = 0,00006$), болевой порог ($p = 0,04$), общее состояние здоровья ($p = 0,00007$), психическое здоровье ($p = 0,0001$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p = 0,01$), социальное функционирование ($p = 0,0001$), жизненная активность ($p = 0,000032$).

Следует отметить, что достигнутые показатели уровня качества жизни сохраняются пациентами в течение длительного срока, а во многих случаях на протяжении всего периода наблюдения за пациентами. Нами проведен анализ результатов показателей качества жизни пациентов в отдаленном периоде, проживших с момента трансплантации сердца не менее 5 лет. Показатели уровней физической активности и ролевого физического функционирования остаются на хорошем или повышенном уровнях, вне зависимости от сроков трансплантации в общей группе пациентов. Следует отметить также некоторый рост основных показателей физической и социальной активности. Единственным показателем качества жизни, который претерпел умеренное, недостоверное снижение, оказался уровень болевого порога (с $75,09 \pm 21,26\%$ на первом году до $58,33 \pm 29,80\%$ к 5-му году после трансплантации сердца, $p = 0,08$), что, по-видимому, связано с костно-суставными осложнениями, обусловленными нарушениями минерального обмена на фоне приема иммуносупрессивной терапии.

Предтрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца

Показатели физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни до трансплантации сердца не различались в разных возрастных категориях. При сравнении влияния пола реципиентов на исходное, предтрансплантационное, качество жизни реципиентов нами также не было получено достоверных различий. Отсутствие значимых различий в качестве жизни у пациентов в разных возрастных и гендерных категориях обусловлено прежде всего идентичным исходным клиническим статусом пациентов, ожидающих трансплантации сердца. Тяжесть проявления симптомов декомпенсированной сердечной недостаточности определяет решающую роль в низких результатах показателей качества жизни реципиентов, вне зависимости от их возрастной категории и гендерной принадлежности. В табл. 5 представлено влияние возраста на показатели

Таблица 5

**Анализ показателей качества жизни реципиентов
трансплантированного сердца спустя 1 год после операции в разных
возрастных группах**

Показатели качества жизни	Возрастные группы реципиентов				Достоверность различий между * и **, p
	18–34*	35–44	45–54	55–74**	
Физическое функционирование (%)	93,33 ± 5,77	86,67 ± 10,41	64,38 ± 25,28	69,50 ± 14,23	0,02
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)	83,33 ± 14,43	58,33 ± 38,19	34,38 ± 48,07	45,00 ± 30,73	0,04
Болевой порог (%)	94,67 ± 9,24	71,67 ± 29,57	65,13 ± 25,85	76,80 ± 20,01	>0,05
Общее состояние здоровья (%)	78,00 ± 10,15	63,00 ± 20,81	65,63 ± 17,86	64,10 ± 17,32	>0,05
Психическое здоровье (%)	77,33 ± 12,22	90,67 ± 10,07	64,00 ± 16,00	71,60 ± 14,04	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%)	88,89 ± 19,24	88,89 ± 19,24	41,67 ± 49,60	40,00 ± 34,43	0,04
Социальное функционирование (%)	87,51 ± 6,67	87,50 ± 12,50	76,56 ± 20,53	82,50 ± 8,74	>0,05
Жизненная активность (%)	85,10 ± 5,12	66,67 ± 14,43	63,75 ± 18,08	69,50 ± 14,80	>0,05

качества жизни реципиентов пересаженного сердца через один год после трансплантации.

Как видно, из представленного анализа, наилучшие показатели были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Следует отметить, что в этой группе к концу первого года после трансплантации достигнуты наилучшие показатели физической активности, соответствующие здоровым людям. Уровни физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, достоверно превышали аналогичные показатели у реципиентов старшей возрастной группы – от 55 до 74 лет ($p = 0,02$, $p = 0,04$ и $p = 0,04$ соответственно). Напротив, уровни социального функционирования, жизненной активности и общего состояния здоровья были незначительно ниже показателей пациентов в возрасте от 18 до 34 лет и в целом соответствовали хорошим и повышенным результатам.

Другим немаловажным фактором, способным повлиять на возможность эффективной реабилитации после трансплантации сердца, может быть исходный клинический статус реципиентов по UNOS (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 1 месяц после операции в зависимости от предтрансплантационного статуса по UNOS

Показатели качества жизни	Статус UNOS			Достоверность различий между * и **, p
	1A* (n = 32)	1B (n = 20)	2** (n = 98)	
Физическое функционирование (%)	29,44 ± 13,33	36,50 ± 23,81	48,36 ± 19,02	0,002
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)	20,01 ± 15,21	18,64 ± 15,02	44,21 ± 16,84	0,0012
Болевой порог (%)	40,45 ± 20,22	47,55 ± 25,96	50,60 ± 25,30	>0,05
Общее состояние здоровья (%)	61,64 ± 16,78	58,45 ± 15,83	62,07 ± 15,52	>0,05
Психическое здоровье (%)	61,82 ± 14,01	63,64 ± 14,14	63,93 ± 14,62	>0,05
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%)	21,04 ± 20,01	21,21 ± 19,20	28,62 ± 41,47	>0,05
Социальное функционирование (%)	57,86 ± 30,70	62,41 ± 31,58	65,93 ± 29,80	>0,05
Жизненная активность (%)	53,18 ± 14,71	55,91 ± 13,38	57,01 ± 14,37	>0,05

Как видно из представленного анализа, физические критерии уровня качества жизни реципиентов сердца, оцененные через один месяц после оперативного вмешательства, достоверно ниже в группе пациентов, исходно находившихся на механической поддержке (обход желудочков сердца, дополненный экстракорпоральной мембранной оксигенацией), в отличие от реципиентов, находившихся до операции в статусе 2 по UNOS (физическое функционирование 29,44 ± 13,33 и 48,36 ± 19,02% соответственно, p = 0,002, и ролевое физическое функционирование 20,01 ± 15,21 и 44,21 ± 16,84% соответственно, p = 0,0012).

Дальнейший анализ, проведенный в более отдаленные сроки, на первом году жизни после операции, подобных изменений не выявил (рис. 1).

Несмотря на исходно тяжелое состояние и имевшуюся потребность в применении механической поддержки кровообращения у 21,33% реци-

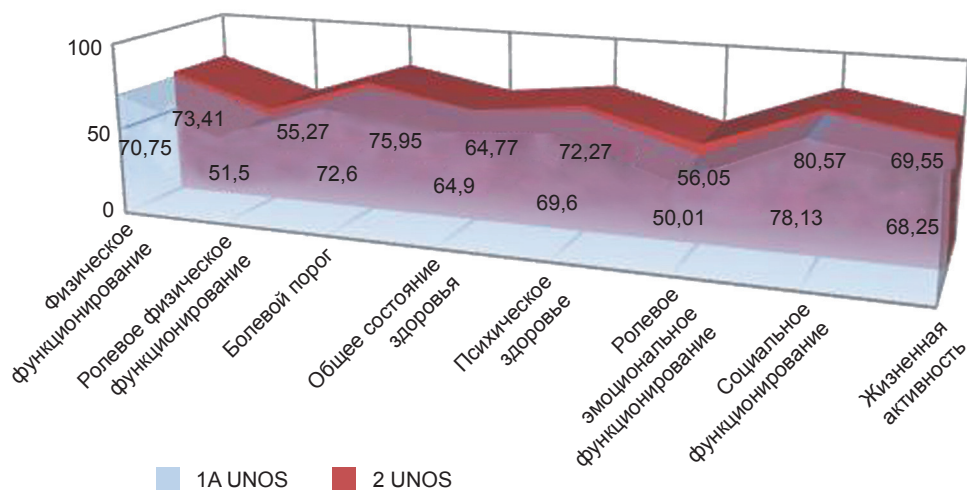


Рис. 1. Динамика изменений показателей качества жизни реципиентов сердца статуса 1А и 2 по UNOS спустя один год после трансплантации сердца (для всех значений переменных $p > 0,05$)

пиентов до проведения ТС, показатели психоэмоционального компонента качества жизни не меняются в посттрансплантационном периоде, что обусловлено положительным настроением на успех лечения и, по-видимому, положительными результатами лечения окружающих их пациентов, находящихся в клинике и проходящих посттрансплантационную диагностику на более отдаленных сроках (год и более от момента ТС). Несмотря на ранние низкие показатели физического функционирования пациентов, исходно находившихся на механической поддержке, к концу первого года их показатели не отличаются от показателей общей группы пациентов и соответствуют хорошим показателям качества жизни.

Посттрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца

Среди осложнений посттрансплантационного периода наиболее часто встречаются эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения, а также трансмиссивный атеросклероз и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, требующие проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения чаще всего развиваются в ранние сроки, в среднем от 7 до 30 суток от момента оперативного вмешательства. Среди всех обследованных реципиентов сердца у 34 (22,26%) были выявлены эпизоды острого клеточного

и антителообусловленного отторжения, у 18 (52,94% из всех пациентов с острыми отторжениями) – в ранние сроки (до 30 суток). У 15 (10%) реципиентов были выявлены эпизоды острого клеточного отторжения, у 14 (9,33%) были выявлены эпизоды острого антителообусловленного отторжения, у 2 (1,33%) пациентов – эпизоды отторжения обоих типов. Доля пациентов, не переносивших острого клеточного отторжения, к 3 годам (1095 дней) с момента трансплантации составляет 88,5% и остается неизменной на протяжении последующих лет. Доля пациентов, не переносивших острого антителообусловленного отторжения, к 3 годам (1095 дней) с момента трансплантации составляет 87%, к 5 годам (1825 дней) – 79% (рис. 2).

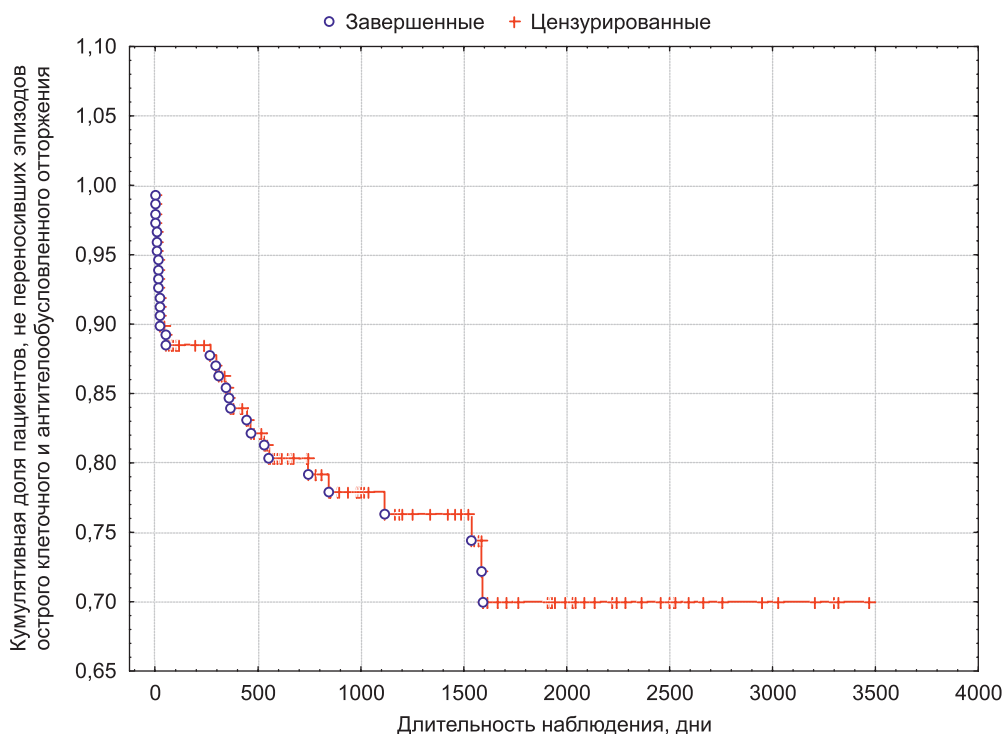


Рис. 2. Кумулятивная доля реципиентов сердца, свободных от развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения после ТС

В результате анализа показателей качества жизни реципиентов донорского сердца физические и психоэмоциональные компоненты, оцененные через один год после операции у реципиентов, переносивших и не переносивших эпизоды острого клеточного отторжения, достоверно не различались. Аналогичным образом проведен анализ показателей качества

жизни у реципиентов, перенесших эпизоды антителообусловленного отторжения, достоверных различий также получено не было. Анализ влияния острого отторжения на уровень качества жизни в отдаленные сроки (более 1 года с момента операции) продемонстрировал качество жизни на уровне хороших показателей. В связи с быстрым разрешением большей части эпизодов острого отторжения, невысокой частотой развития повторных отторжений (1,17 на пациента с перенесенным отторжением) и кратковременностью клинических симптомов, ее сопровождающих, значимых изменений нами зафиксировано не было.

Следует отметить некоторое снижение показателей общего состояния здоровья и социального функционирования в группе пациентов, перенесших эпизоды острого клеточного отторжения, однако достоверных различий нами получено не было.

Развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца, как правило, происходит в сроки, начиная от одного года после трансплантации сердца. Трансмиссивный атеросклероз пересаженного сердца, напротив, выявляется практически сразу после проведения трансплантации сердца, при проведении первой плановой коронарографии на ранних сроках (7–14 дней) после операции. В обоих случаях при наличии стенотического поражения коронарных артерий пациенты не испытывают привычных стенокардитических проявлений, характерных для больных с типичной ишемической болезнью сердца. Лечение данных патологий сводится к проведению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непосредственно после выявления патологии коронарного русла.

При проведении анализа влияния развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и трансмиссивного атеросклероза на показатели качества жизни пациентов с пересаженным сердцем мы оценивали влияние выполнения ЧКВ в ранние сроки, до одного года (трансмиссивный атеросклероз), и более поздние, свыше одного года (развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца или прогрессирование трансмиссивного атеросклероза).

В обеих группах показатели физической активности пациентов не страдали и оставались на высоких уровнях, соответствующих показателям пациентов, не переносивших ЧКВ. Показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, оказались достоверно ниже в группе выполненных ЧКВ до одного года и общего состояния здоровья в группе выполненных ЧКВ более одного года. Несмотря на более низкие показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, в группах реципиентов сердца, перенесших ЧКВ в ранние и отдаленные сроки, в целом показатели качества жизни оказались на уровне хороших и повышенных значений, существенно превосходящих показатели до операции.

Среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца более одного года назад, то есть именно в те сроки, когда показатели качества жизни в посттрансплантационном периоде достигали наилучших показателей, трудящихся пациентов было 41 (27,33%).

Наибольший процент работающих реципиентов сердца оказался в возрастных группах от 18 до 34 лет и от 35 до 44 лет, 47,05 и 58,06% соответственно. Далее следовали реципиенты возрастной группы от 45 до 54 лет – 27,91%, и от 55 до 74 лет – 5,08%. Большая часть работающих реципиентов оказались в возрастной группе от 18 до 44 лет – 26 пациентов (63,41% от всех работающих реципиентов и 17,33% от общей группы реципиентов). Такое распределение трудящихся по возрастным группам объясняется наилучшими показателями компонентов качества жизни у молодых реципиентов, достоверно превосходящими аналогичные показатели в старших возрастных группах.

Этот вывод дает возможность предположить, что количество пациентов, способных трудиться, существенно выше определенных нами показателей, и что немаловажно, причин, ограничивающих их в физическом и психоэмоциональном плане, не выявлено.

Выводы

1. На этапе предтрансплантационного обследования качество жизни пациентов характеризуется крайне низкими показателями физической и психоэмоциональной активности. В течение первого месяца после трансплантации сердца существенно возрастают ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p = 0,02$), общее состояние здоровья ($p = 0,001$), психическое здоровье ($p = 0,01$) и жизненная активность ($p = 0,01$). Толерантность к физической нагрузке возрастает на 201,26% в течение первого месяца после ТС ($p = 0,02$). Наиболее полно показатели качества жизни восстанавливаются через один год после операции: физическое функционирование ($p = 0,00007$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p = 0,00006$), болевой порог ($p = 0,04$), общее состояние здоровья ($p = 0,00007$), психическое здоровье ($p = 0,0001$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p = 0,01$), социальное функционирование ($p = 0,0001$), жизненная активность ($p = 0,000032$). Высокие показатели качества жизни сохраняются в сроки более 5 лет после трансплантации.
2. Наилучшие показатели качества жизни были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Уровни физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также ролевого функцио-

нирования, обусловленного эмоциональным состоянием, уже через один месяц после операции достоверно превышают аналогичные показатели реципиентов старшей возрастной группы от 55 до 74 ($p = 0,02$, $p = 0,04$ и $p = 0,04$ соответственно). Статус 1A UNOS влияет на снижение физических компонентов качества жизни только в ранние сроки после ТС, в среднесрочной перспективе (от одного года и более) влияние теряется, а показатели качества жизни не отличаются от аналогичных для общей группы реципиентов.

3. Чрескожные коронарные вмешательства, выполняемые при трансмиссивном атеросклерозе или болезни коронарных артерий пересаженного сердца, снижают показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием в ранние сроки до одного года ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно), и общее состояние здоровья в отдаленные сроки ($p = 0,003$). Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения не оказывают достоверного влияния на физические и психоэмоциональные компоненты качества жизни.
4. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения в аспекте полного восстановления физических и психоэмоциональных показателей качества жизни, а также социализации пациентов, позволяет активно трудиться 47,05% реципиентов сердца в возрастной группе от 18 до 34 лет и 58,06% в возрасте от 35 до 44 лет.

Практические рекомендации

1. Оценка показателей качества жизни на этапах предоперационного, раннего и позднего постоперационного периодов является эффективным инструментом оценки результатов проводимого лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью наряду с рутинными методами оценки функционального класса сердечной недостаточности и функции трансплантированного сердца.
2. Трансплантация сердца в возрастных группах от 18 до 34 лет приводит к наилучшим показателям качества жизни уже на ранних сроках наблюдения.
3. Предтрансплантационное применение систем механической поддержки кровообращения в среднесрочной перспективе (более одного года от момента трансплантации сердца) не оказывает отрицательного влияния на качество жизни реципиентов сердца.
4. Трансплантация сердца больным застойной сердечной недостаточностью в возрастных группах от 18 до 34 и от 35 до 44 лет позволяет вернуть к работе 47,05 и 58,06% реципиентов сердца соответственно.

5. Тщательное динамическое наблюдение за пациентами с трансмиссивным атеросклерозом и(или) болезнью коронарных артерий пересаженного сердца может позволить улучшить ожидания от лечебного процесса и перспективы выздоровления, нормализовав показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шелехова Т.Ю., Ачкасов Е.Е., Цирульникова О.М., Заборова В.А., Шульц И.М., Ахмадзай Р.М. Спорт для пациентов с трансплантированными органами // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 6–12.
2. Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Захаревич В.М., Муминов И.И., Кван В.С., Попцов В.Н., Ахмадзай Р.М., Изотов Д.А., Шевченко А.О. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 70–74.
3. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.М., Фараджов Р.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Миронков Б.Л., Шевченко А.О. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 22–29.

Список сокращений

ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КГ	– коронарография
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ЛА	– легочная артерия
ЛЖ	– левый желудочек сердца
ОТТС	– ортотопическая трансплантация сердца
СН	– сердечная недостаточность
ТС	– трансплантация сердца
ОКО	– острое клеточное отторжение
АМР	– антителообусловленное отторжение
ОО	– острое отторжение

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

Гольц А.М., Захаревич В.М.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Несмотря на эффективность современной медикаментозной терапии, а также методов реваскуляризации и ресинхронизации миокарда, применяемых для лечения сердечной недостаточности, примерно у 5% [Bleumink G.S. et al., 2004, Go A.S. et al., 2014] больных тяжелой сердечной недостаточностью операция ортотопической трансплантации сердца (ТС) остается основным методом лечения, позволяющим существенно улучшить прогноз и качество жизни [Мареев В.Ю. и соавт., 2013, **Готье С.В. и соавт., 2015**, McMurray J.J. et al., 2012]. Ежегодно в мире выполняется более 5000 трансплантаций сердца. Количество пациентов с трансплантированным сердцем непрерывно увеличивается, в связи с чем растет пул пациентов, которым требуется ретрансплантация сердца (РеТС). **По данным Регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) за 2017 год, доля пациентов, которым требуется РеТС, составляет 2,9% от общего количества, которым ежегодно выполняется трансплантация.** Основными причинами выполнения РеТС являются первичная дисфункция трансплантата, некурабельное отторжение сердечного трансплантата с гемодинамическими нарушениями и некурабельная васкулопатия трансплантата. По данным зарубежной литературы считается, что непосредственные и отдаленные результаты ретрансплантации, как правило, значительно хуже, нежели результаты первичной трансплантации, но предикторы неблагоприятного прогноза изучены недостаточно [Srivastava R. et al., 2000].

Первый опыт успешной ретрансплантации сердца был описан в 1977 году [Copeland G. et al., 1977]. Данные литературы указывают на то, что показания к ретрансплантации следует выставлять с определенной осторожностью, особенно если интервал времени между первой трансплантацией и ретрансплантацией незначителен. С другой стороны, ретрансплантация по поводу васкулопатии трансплантата ассоциирована с достаточно высокой выживаемостью и может считаться целесообразной лечебной стратегией у данной группы пациентов. Напротив, риски вы-

полнения РеТС пациентам с острым отторжением трансплантата, как правило, очень высоки в связи с сенсибилизацией пациентов и возможным развитием иммунообусловленных осложнений после РеТС [Tjang Y.S. et al., 2008].

В России ретрансплантация сердца у взрослых реципиентов начала выполняться с 2009 года, когда уже был накоплен значительный опыт выполнения первичных ТС, отработаны различные аспекты анестезиологического и реанимационного пособия, иммуносупрессивной терапии, мониторинга и др. [Готье С.В. и соавт., 2014]. К 2018 г. опыт выполнения РеТС в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО) составил 27 операций у пациентов на сроках от 1 суток до 15 лет после первичной трансплантации. Причинами выполнения РеТС, как и в зарубежной практике, явились первичная дисфункция трансплантата, хроническое отторжение и болезнь коронарных артерий трансплантата. За период с 2009 г. рост трансплантационной активности НМИЦ ТИО приобрел «взрывной характер». Количество ежегодно выполняемых ТС в НМИЦ ТИО вышло на уровень такого в ведущих мировых трансплантационных центрах. Общее количество выполненных ТС – более 1000. Учитывая то обстоятельство, что НМИЦ ТИО сталкивается при таком значительном объеме выполняемых трансплантаций сердца с теми же проблемами, включая ретрансплантацию сердца, с какими сталкиваются ведущие мировые трансплантационные центры, проведение анализа собственного опыта выполнения РеТС в НМИЦ ТИО является своевременным и актуальным.

Цель исследования

Оценить результаты ретрансплантации сердца на основе сравнительного анализа выполненных первичных ортотопических трансплантаций и ретрансплантаций сердца и сформировать отношение к ретрансплантации сердца как к стратегии лечения терминальной дисфункции сердечного трансплантата.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ предтрансплантационного статуса реципиентов и непосредственных результатов ортотопической трансплантации и ретрансплантации сердца.
2. Провести сравнительный анализ отдаленной выживаемости после ортотопической трансплантации и ретрансплантации сердца.
3. Проанализировать потенциальные пред-, интра- и посттрансплантационные факторы и на основе их анализа выявить предикторы неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости реципиентов.

Научная новизна исследования

Впервые обобщен самый значительный по объему и уникальный (27 пациентов) для Российской Федерации (РФ) клинический опыт выполнения ретрансплантации сердца. Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов первичных и повторных трансплантаций сердца, а также проанализированы потенциальные пред-, интра- и посттрансплантационные факторы риска.

В ходе исследования оценена тяжесть группы пациентов, идущих на РеТС, по сравнению с контрольной группой, оценены общая и 30-дневная выживаемости пациентов после РеТС, выявлены факторы, которые непосредственно влияют на 30-дневную выживаемость. Отмечено, что у пациентов после РеТС, переживших 30-дневный рубеж, выживаемость не отличается от реципиентов с первичной трансплантацией сердца.

Показано, что ретрансплантация является безальтернативной и эффективной лечебной стратегией у реципиентов с терминальной дисфункцией сердечного трансплантата, позволяющей спасти жизнь почти в 85% случаев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований позволяют оптимизировать лечебную стратегию при ведении реципиентов с дисфункцией ранее трансплантированного сердца в пред-, интра- и посттрансплантационном периодах. Разработанные рекомендации позволяют наметить пути снижения ранней и отдаленной летальности среди реципиентов, подвергшихся РеТС. Полученные результаты и выводы могут найти практическое применение в работе трансплантологических и кардиологических центров РФ.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен статистический анализ клинических данных, результатов ангиографических, морфометрических, лабораторных и инструментальных исследований до, во время и после трансплантации и ретрансплантации сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Ретрансплантация сердца является эффективной стратегией радикального лечения терминальной стадии дисфункции сердечного трансплантата, позволяющей спасти жизнь 85% реципиентов, обреченных на смерть. Риски ранней летальности оправданы безальтернативностью выполнения ретрансплантации сердца и благопри-

- ятым прогнозом отдаленной выживаемости, не отличающимся от первичных реципиентов.
2. Реципиенты, требующие выполнения ретрансплантации сердца, пребывают в более тяжелом предтрансплантационном статусе по сравнению с первичными реципиентами и для поддержания витальных функций требуют более частого использования механической циркуляторной поддержки в перитрансплантационном периоде.
 3. Отдаленная выживаемость у пациентов после РеТС, переживших 30 дней, не отличается от отдаленной выживаемости у реципиентов после ТС.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (110 пациентов после ТС и 27 пациентов после РеТС, обследованных до и после пересадки) с использованием современных методов анализа и статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок на 2015–2017 гг. по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких».

Апробация работы состоялась 25 июля 2018 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических отделений и лабораторий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на VI Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 24–27 сентября 2012 г.), XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 24–27 ноября 2013 г.), VII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 28–30 мая 2014 г.), VIII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 27–29 июня 2016 г.), XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 27–30 ноября 2016 г.), Третьем Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2–4 октября 2017 г.).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования используются в работе кардиохирургических отделений № 1, № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), в лечебном процессе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» и ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» (Башкортостан, Уфа).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 42 научные работы, из них 9 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 работа – в зарубежной печати.

Содержание работы.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Работа представляет собой сравнительный ретроспективный анализ результатов выполнения 110 первичных ортотопических трансплантаций сердца – контрольная группа и 27 ортотопических ретрансплантаций сердца – основная группа РеТС, выполненных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России за период с января 2010-го по январь 2018 г. Пациенты основной группы представляли собой повторных реципиентов, которым была выполнена РеТС в этом периоде. Основная группа РеТС включала 22 мужчины и 5 женщин в возрасте от 16 до 66 ($45,1 \pm 15,5$) лет, на момент первой ТС. Средний возраст пациентов основной группы к моменту РеТС составлял 51 год и варьировал от 33,5 до 60,5 года. У 19 реципиентов (14 мужчин, 5 женщин) причиной развития терминальной стадии сердечной недостаточности до первичной ТС была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 7 мужчин – ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), у 1 – гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП).

Причинами развития терминальной стадии дисфункции сердечного трансплантата у пациентов основной группы явились: у 12 (44,5%) пациентов (9 мужчин и 3 женщины) – хроническое отторжение; у 3 (11,1%) пациентов (2 мужчин и 1 женщина) – БКАПС, у 10 (37%) (9 мужчин и

1 женщина) – первичная дисфункция трансплантата и у 2 мужчин (7,4%) – острое клеточное отторжение.

Средняя продолжительность времени между первичной ТС и РеТС составила 683 ± 1154 дня, минимальное количество – 0 дней, максимальное – 5241 день. В группе реципиентов ($n = 10$) с первичной дисфункцией первого трансплантата промежуток времени между первой ТС и РеТС был минимальным и составил от 0 до 8 дней.

В контрольную группу методом случайной выборки попало 110 реципиентов, которым в тот же временной интервал была выполнена единственная ортотопическая трансплантация сердца. В группе было 98 мужчин и 12 женщин. Средний возраст составил 48 [37; 55] лет.

Обследование реципиентов осуществлялось в соответствии со стандартным протоколом и включало следующие пункты: общеклиническое физикальное обследование; лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, развернутый биохимический анализ крови, развернутая коагулограмма, КЩС, сахарная кривая, гормоны щитовидной железы, концентрация такролимуса, HLA-типирование, бактериологические и вирусологические исследования, определение группы крови и резус-фактора, перекрестный лимфоцитотоксический тест и др.), рентгенологические исследования; электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ; нагрузочный ЭКГ-тест; трансторакальная и транспищеводная эхокардиография и ультразвуковая доплерография, магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная томография, мультипроекционная коронарография, исследования параметров центральной гемодинамики. Верификацию острого клеточного и гуморального отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. Всем реципиентам выполняли эндомикардиальную биопсию из правого желудочка под рентгенологическим контролем: первая ЭМБ выполнялась на 5–7-е сутки после ТС, вторая – на 14–21-е сутки, третья – через 1–1,5 мес., четвертая – через 6 мес., пятая – через 1 год, затем – ежегодно.

Использовалась стандартная хирургическая техника изъятия донорского сердца как для первичной, так и для повторной трансплантации.

Трансплантация сердца выполнялась либо по биатриальной, либо по бикавальной методике.

При выполнении ретрансплантации доступ к сердцу осуществляется путем срединной продольной рестернотомии.

У всех реципиентов, вошедших в исследование, применялся стандартный протокол иммуносупрессивной терапии.

Результаты исследования

Сравнительный анализ непосредственных результатов трансплантации и ретрансплантации сердца

Анализ демографических характеристик показал, что распределение реципиентов по возрасту в обеих группах одинаково: от 16 до 66 (45,1 ± 15,5) лет в группе РеТС перед первой операцией и от 17 до 67 (45,9 ± 13,4) лет в контрольной группе. Предтрансплантационный статус UNOS реципиентов основной группы (РеТС) перед первой трансплантацией был: 1А – у 1 (4%), 1В – у 9 (33%), 2 – у 17 (63%). Исходное состояние реципиентов основной группы перед ретрансплантацией было значительно тяжелее: неотложность выполнения РеТС соответствовала статусу UNOS 1А у 19 (70%) реципиентов, UNOS 1В – у 7 (26%) пациентов и UNOS 2 – у 1 (4%) пациента. В контрольной группе преобладали пациенты статуса UNOS 2 (53%). В обеих группах перед первичной трансплантацией преобладали реципиенты статуса UNOS 2. Достоверных различий в предтрансплантационном статусе реципиентов основной и контрольной групп перед первичной трансплантацией не наблюдалось ($p = 0,232$).

Таблица 1

Предтрансплантационный статус реципиентов основной группы перед первичной и повторной трансплантациями

Статус UNOS	Группа РеТС (n = 27) первичная ТС n (%)	Группа РеТС (n = 27) повторная ТС n (%)	p
1А	1 (4)	19 (70)	<0,001
1В	9 (33)	7 (26)	
2	17 (63)	1 (4)	

Из табл. 1 следует, что статус реципиентов основной группы существенно и достоверно различался перед первичной и повторной трансплантациями ($p < 0,001$). Перед повторной трансплантацией 96% пациентов находились в статусах UNOS 1А-В, и лишь 4% – в статусе UNOS 2, что свидетельствует о крайней тяжести состояния реципиентов основной группы перед РеТС.

Предтрансплантационный статус реципиентов основной группы перед РеТС и реципиентов контрольной группы перед ТС также различался с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). В основной группе преобладали реципиенты статусов UNOS 1А-В (96%), в контрольной же группе преобладали реципиенты статуса UNOS 2 (53%). Таким образом, сравнительный анализ состояния реципиентов контрольной группы пе-

ред ТС, основной группы перед первичной ТС и основной группы перед РеТС показывает достоверно более значительную тяжесть последних.

В табл. 2 представлены интраоперационные характеристики исследуемых групп.

Таблица 2

Интраоперационные характеристики исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Применение инотропной поддержки, n (%)	7 (25,9)	38 (34,5)
МЦП до операции, n (%)	17 (63)	18 (16,4)
Время ИК при операции первичной ТС, мин	121 [103,5; 151]	–
Время ИК при операции, мин	156 [136; 173]	110 [92,5; 138,5]
Время ишемии трансплантата, мин	160 [141; 181]	152 [134; 178]
МЦП после операции, n (%)	12 (44,4)	20 (18,2)

Примечание. МЦП – механическая циркуляторная поддержка; ИК – искусственное кровообращение.

Как следует из табл. 2, частота применения медикаментозного «моста» в контрольной группе выше, а частота применения предтрансплантационной механической циркуляторной поддержки в контрольной группе существенно ниже, чем в основной.

В периоперационном периоде после выполнения ТС в контрольной группе развились следующие осложнения: острая почечная недостаточность – у 27 больных (24,5%), кровотечение, потребовавшее реторакотомии – у 18 больных (16,4%), острая печеночная недостаточность – у 9 больных (8,2%) и острая дыхательная недостаточность – у 10 больных (9,1%). Среди осложнений отдаленного послеоперационного периода учитывались необходимость в постоянной электрокардиостимуляции, эпизоды клеточного и гуморального отторжения и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Данные осложнения развились соответственно у 33 пациентов (30%), у 22 пациентов (20%), у 22 пациентов (20%) и у 16 пациентов (14,5%).

В периоперационном периоде после выполнения РеТС в основной группе развились следующие осложнения: острая почечная недостаточность – у 14 больных (51,9%), кровотечение, потребовавшее реторакотомии – у 4 больных (14,8%), острая печеночная недостаточность – у 3 больных (11,1%) и острая дыхательная недостаточность – у 5 больных (18,5%). В отдаленном послеоперационном периоде необходимость в постоянной электрокардиостимуляции возникла у 5 пациентов (18,5%), эпизоды клеточного отторжения развились у 4 пациентов (14,8%), гуморального отторжения – у 5 пациентов (18,5%) и болезнь коронарных арте-

рий пересаженного сердца – у 1 пациента (3,7%). В табл. 3 и 4 приведены сравнения количественных и не количественных показателей основной (РеТС) и контрольной (ТС) групп.

Таблица 3

**Сравнение количественных показателей основной (РеТС)
и контрольной (ТС) групп**

Показатель	Группа ТС (n = 110)	Группа РеТС (n = 27)	p
	М [25%; 75%]	М [25%;75%]	
Возраст, лет	48 [37;55]	51 [33,5; 60,5]	0,532
Время ишемии трансплантата, мин	152 [134; 178]	160 [141; 181]	0,386
Время ИК, мин	110 [92,5; 138,5]	156 [136; 173]	<0,001

Примечание. ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 4

**Сравнительный анализ не количественных показателей между
основной (РеТС) и контрольной (ТС) группами**

Показатель	Группа ТС (n = 110)	Группа РеТС (n = 27)	p
	n (%)	n (%)	
Мужской пол	98 (89,1)	22 (81,5)	0,532
ОПН в раннем п/о периоде	27 (24,5)	14 (51,9)	0,005
ОПечН в раннем п/о периоде	9 (8,2)	3 (11,1)	0,704
ОДН в раннем п/о периоде	10 (9,1)	5 (18,5)	0,166
Кровотечение в раннем п/о периоде	18 (16,4)	4 (14,8)	0,844
МЦП до операции	18 (16,4)	17 (63)	<0,001
МЦП после операции	20 (18,2)	12 (44,4)	0,004
ЭКС	33 (30)	5 (18,5)	0,232
Гуморальное отторжение	22 (20)	5 (18,5)	0,862
Клеточное отторжение	22 (20)	4 (14,8)	0,538
БКАПС	16 (14,5)	1 (3,7)	0,193

Примечание. ОПН – острая почечная недостаточность; ОПечН – острая печеночная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; МЦП – механическая циркуляторная поддержка; ЭКС – электрокардиостимулятор; БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

Как можно увидеть в табл. 3, среди количественных показателей между основной и контрольной группами достоверное различие отмечается лишь во времени искусственного кровообращения. Данное различие вполне объяснимо и обусловлено необходимостью тщательного кардио-

лиза в условиях искусственного кровообращения с целью прецизионного выделения всех анатомических структур. В табл. 4 представлен сравнительный анализ неколичественных показателей между основной (PeTC) и контрольной (ТС) группами.

Как можно увидеть из табл. 4, достоверные различия ($p = 0,005$) между группами отмечались в частоте развития острой почечной недостаточности в периоперационном периоде. Данная ситуация обусловлена тем обстоятельством, что ретрансплантация сердца является повторным кардиохирургическим вмешательством и в силу своих технических особенностей сопровождается значительно большей кровопотерей в сравнении с первичными вмешательствами, и соответственно – значительно более объемным кровезамещением. Кроме того, при проведении ретрансплантаций в 63% случаев использовалась механическая циркуляторная поддержка, которая, в свою очередь, сопровождалась нарушениями в системе гемостаза, что увеличивало время хирургического вмешательства.

Достоверные различия между основной и контрольной группами были отмечены в частоте применения предоперационной механической циркуляторной поддержки ($p < 0,001$) и в частоте применения механической циркуляторной поддержки после окончания трансплантации ($p = 0,004$). Такой результат обусловлен тем, что большинство реципиентов, идущих на ретрансплантацию, находились исходно в более тяжелом предтрансплантационном статусе, и естественно, для поддержания гемодинамики и адекватной органной перфузии у них в подавляющем большинстве случаев использовался бивентрикулярный обход, дополненный экстракорпоральной мембранной оксигенацией.

Сравнительный анализ выживаемости после трансплантации и ретрансплантации сердца

Для оценки выживаемости реципиентов к определенным моментам времени после операции (30 дней, 1 год, 3 года, 5 лет) использован метод построения таблиц дожития. В течение 30 дней после ретрансплантации в основной группе умерли 4 больных (15%), соответственно, 30-дневная выживаемость составила 85% (23 больных). В течение 30 дней после выполнения первичной трансплантации в контрольной группе умер 1 пациент (1%), соответственно, 30-дневная выживаемость составила 99%.

В табл. 5 показана доля выживших реципиентов в обеих сравниваемых группах на разных этапах.

Для каждого фиксированного момента времени после операции были построены кривые дожития. Сравнение распределений вероятности дожития между группами пациентов после ТС и PeTC проводили с использованием критерия Wilcoxon. Получены статистически значимые различия на каждом из указанных временных отрезков ($p < 0,05$). Рисунок

Таблица 5

Доля выживших реципиентов в контрольной и основной группах на различных сроках

Группа	30 дней	1 год	3 года	5 лет
ТС	99%	95%	85%	75%
РеТС	85%	77%	71%	71%

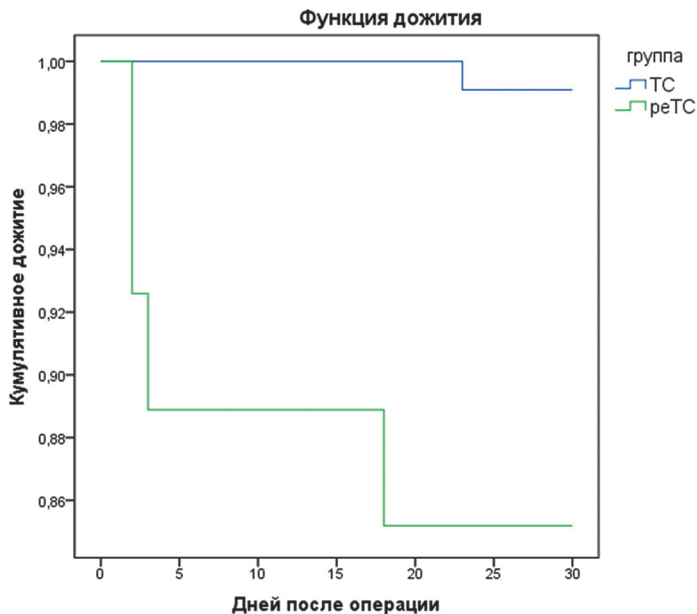


Рис. 30-дневная кумулятивная пропорциональная выживаемость в группах пациентов после первичной и повторной ТС

иллюстрирует сравнительный анализ 30-дневной выживаемости в группах ТС и РеТС.

Представленные результаты анализа продолжительности жизни в группах пациентов после первичной ТС и ретрансплантации сердца показывают достоверные различия на ранних сроках (30 дней) наблюдения ($p = 0,044$).

Резюмируя указанный раздел исследования, можно констатировать тот факт, что выживаемость реципиентов основной группы (РеТС) в сравнении с реципиентами контрольной группы на указанных временных интервалах (30 дней, 1 год, 3 года и 5 лет) достоверно ниже. Также достоверно ниже время дожития в основной группе по сравнению с контрольной группой.

Однако, учитывая, что 30-дневная выживаемость в основной группе достоверно ниже, нежели в контрольной, основное количество смертей

произошло в течение первых 30 дней после вмешательства, что вполне закономерно, учитывая тяжесть предтрансплантационного статуса, агрессивность и травматичность ретрансплантации. Была выдвинута гипотеза о том, что у реципиентов, переживших первые 30 дней после РеТС, отдаленная выживаемость может быть сравнима с первичными реципиентами.

С этой целью был выполнен расчет скорректированной актуарной выживаемости реципиентов основной группы, переживших 30-дневный рубеж после РеТС. Для оценки выживания пациентов в определенные моменты времени после операции (1 год, 3 года, 5 лет) был использован метод построения таблиц дожития. В табл. 6 показана доля выживших реципиентов на разных временных этапах с учетом корректировки 30-дневной смертности.

Таблица 6

Доля выживших реципиентов на разных временных этапах с учетом корректировки 30-дневной смертности

Группа	1 год	3 года	5 лет
ТС	96%	86%	76%
РеТС	90%	83%	83%

Не получено достоверных различий скорректированной годичной, трехгодичной и пятигодичной выживаемости (без учета 30-дневной летальности) между основной и контрольной группами.

Резюмируя вышеприведенные данные, можно утверждать, что реципиенты, получившие ретрансплантат и пережившие 30 дней после операции, имеют шансы на выживание, аналогичные таковым для реципиентов, получивших первичный трансплантат. Данный факт при принятии решения о выполнении РеТС делает ее высокие периоперационные риски вполне оправданными с точки зрения отдаленного прогноза.

Предикторы прогноза выживаемости после ретрансплантации сердца

Для оценки влияния различных факторов на дожитие у пациентов после РеТС использовался унивариантный анализ. Для каждой категориальной переменной были построены кривые выживаемости по Kaplan–Meier, для поиска отличий в распределении дожития у реципиентов с наличием или отсутствием того или иного фактора вычислялся критерий Mantel–Cox. В табл. 7 показано сравнение распределений дожития с использованием критерия Mantel–Cox.

Как следует из табл. 7, отсутствовало статистически достоверное влияние всех проанализированных выше факторов на функцию дожития ($p > 0,05$).

Таблица 7

Сравнение распределений дожития, критерий Mantel-Cox

Показатель	χ^2	p
Клеточное отторжение	0,04	0,849
Гуморальное отторжение	0,23	0,630
ОПН в раннем п/о периоде	1,70	0,192
Кровотечение в раннем п/о периоде	1,16	0,281
ОПечН в раннем п/о периоде	0,85	0,356
ОДН в раннем п/о периоде	0,44	0,510
ЭКС	0,16	0,691
БКАПС	0,36	0,550
МЦП до операции	0,02	0,885
МЦП после операции	2,75	0,097
Мужской пол	1,06	0,303
Класс по UNOS	0,28	0,868

Примечание. ОПН – острая почечная недостаточность; ОПечН – острая печеночная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; МЦП – механическая циркуляторная поддержка.

Для оценки влияния количественных переменных на дожитие проведен унивариантный анализ: построены регрессионные модели Сох для каждой количественной переменной в отдельности, в качестве переменной исхода использовано время дожития в днях после операции РеТС. В табл. 8 приведены основные статистические оценки полученных моделей, показано отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие значимого влияния показателей на исход по данным имеющейся выборки.

Таблица 8

Оценки моделей для каждой количественной переменной

Показатель	-2LL	χ^2	p
Возраст	42,98	0,007	0,934
Время ИТ	42,36	0,720	0,396
Время ИК	42,93	0,058	0,809
Время между ТС и РеТС	42,74	0,210	0,641

Как видно из табл. 7 и 8, статистически значимых различий в функции дожития при исследовании влияния различных анализируемых факторов выявлено не было, что, вероятнее всего, связано с малым количеством наблюдений в группе пациентов с РеТС. Не обнаружив статистически

значимых различий в функции дожития при исследовании влияния различных анализируемых факторов на протяжении всего периода наблюдения, была предпринята попытка оценить влияние тех же факторов на выживаемость в течение 30 суток после выполнения РеТС, учитывая, что максимальная летальность и максимальное количество осложнений наблюдаются именно в данном временном интервале. Для оценки влияния различных факторов на выживаемость в течение 30 суток у пациентов после РеТС использовался унивариантный анализ.

Для каждой категориальной переменной были построены кривые выживаемости по Kaplan–Meier, для поиска отличий в распределении дожития у пациентов с наличием или отсутствием того или иного фактора вычислялся критерий Mantel-Cox.

Таблица 9

Сравнение распределений дожития, критерий Mantel-Cox. 30 дней

Показатель	χ^2	p
Клеточное отторжение	0,963	0,327
Гуморальное отторжение	1,264	0,261
ОПН в раннем п/о периоде	0,360	0,548
Кровотечение в раннем п/о периоде	0,063	0,803
ОПечН в раннем п/о периоде	0,689	0,406
ОДН в раннем п/о периоде	<0,001	0,993
ЭКС	<0,001	0,996
БКАПС	0,211	0,646
МЦП до операции	0,836	0,360
МЦП после операции	7,593	0,006
Мужской пол	0,963	0,327
Класс по UNOS	10,667	0,005
Первичная дисфункция трансплантата	3,942	0,049

Примечание. ОПН – острая почечная недостаточность; ОПечН – острая печеночная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор; БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; МЦП – механическая циркуляторная поддержка.

Как следует из табл. 9, при унивариантном анализе получены достоверные различия в группах пациентов, отличающихся по предтрансплантационному статусу UNOS, использованию МЦП до операции и наличию в качестве причины РеТС первичной дисфункции первого трансплантата ($p < 0,05$). Таким образом, указанные три фактора, выявленные при унивариантном анализе, могут рассматриваться как факторы риска в отношении дожития до 30 дней.

- В результате проведенного анализа можно резюмировать следующее:
1. При выполнении первичной ТС в основной группе преобладал предтрансплантационный статус UNOS 2 (17 пациентов, 63%).
 2. При выполнении РеТС в основной группе преобладал предтрансплантационный статус UNOS 1A (19 пациентов, 70%).
 3. Исходное состояние реципиентов основной группы перед ретрансплантацией было значительно тяжелее: неотложность выполнения РеТС соответствовала статусу UNOS 1A у 19 (70,4%) реципиентов, UNOS 1B – у 7 (25,9%) пациентов и UNOS 2 – лишь у 1 (3,7%) пациента.
 4. Неотложность выполнения ТС в контрольной группе соответствовала статусу UNOS 1A у 18 (16,4%) реципиентов, статусу UNOS 1B – у 33 (30%) реципиентов и статусу UNOS 2 – у 58 (52,7%) пациентов. В контрольной группе преобладали пациенты статуса UNOS 2 (52,7%).
 5. В обеих группах перед первичной трансплантацией преобладали реципиенты статуса UNOS 2. Достоверных различий в предтрансплантационном статусе реципиентов основной и контрольной групп перед первичной трансплантацией не наблюдалось ($p = 0,232$).
 6. Предтрансплантационный статус UNOS реципиентов основной группы существенно и достоверно различался перед первичной и повторной трансплантациями ($p < 0,001$). Перед повторной трансплантацией 96,3% пациентов находились в статусах UNOS 1A-B, и лишь 3,7% в статусе UNOS 2, что свидетельствует о крайней тяжести состояния реципиентов основной группы перед РеТС.
 7. Частота применения МЦП до операции ТС в контрольной группе составила 18 (16,4%), а частота применения МЦП до операции РеТС в основной группе – 17 (63%).
 8. В основной группе время ИК при операции РеТС составило 156 [136; 173] мин, время ишемии трансплантата – 160 [141; 181] мин. МЦП после операции РеТС использовалась у 12 реципиентов, что составило 44,4% от количества наблюдений в основной группе.
 9. В контрольной группе время ИК составило 110 [92,5; 138,5] мин, время ишемии трансплантата – 152 [134; 178] мин, МЦП после операции ТС использовалась у 20 реципиентов, что составило 18,2% от количества наблюдений в контрольной группе.
 10. При сравнительном анализе пред-, интра-, и посттрансплантационных параметров в основной и контрольной группах среди количественных показателей достоверное различие отмечено лишь во времени искусственного кровообращения. Достоверные различия ($p = 0,005$) между группами отмечены также в частоте развития острой почечной недостаточности в периоперационном периоде.

11. Достоверные различия между группами были отмечены в частоте применения предоперационной механической циркуляторной поддержки ($p < 0,001$) и в частоте применения механической циркуляторной поддержки после окончания трансплантации ($p = 0,004$).
12. В течение 30 дней после ретрансплантации в основной группе умерли 4 больных (15%), соответственно, 30-дневная выживаемость составила 85% (23 больных). В течение 30 дней после выполнения первичной трансплантации в контрольной группе умер 1 пациент (1%), соответственно, 30-дневная выживаемость составила 99%. При сравнении 30-дневной выживаемости в группах ТС и РеТС получены статистически значимые различия ($p = 0,044$) (критерий Wilcoxon).
13. Выживаемость реципиентов основной группы (РеТС) в сравнении с реципиентами контрольной группы на временных интервалах 30 дней, 1 год, 3 года и 5 лет достоверно ниже. Так же достоверно ниже время дожития в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,024$).
14. Нет достоверных различий скорректированной выживаемости (без учета 30-дневной летальности) между основной и контрольной группами.
15. При исследовании влияния на функцию общего дожития анализируемых факторов – гендерной принадлежности, возраста реципиента к моменту выполнения РеТС, предтрансплантационного статуса UNOS, наличия МЦП перед РеТС, временного интервала между ТС и РеТС, времени ИК и ишемии трансплантата, наличия МЦП после РеТС, наличия кровотечения, потребовавшего реторакотомии, ОПН, ОПечН, ОДН, необходимости в постоянной ЭКС после РеТС, наличия эпизодов клеточного и гуморального отторжения и БКАПС – статистически значимых различий в функции дожития в группах пациентов выявлено не было, что, вероятнее всего, связано с малым количеством наблюдений в группе пациентов с РеТС.
16. При унивариантном анализе факторов, потенциально влияющих на функцию 30-дневного дожития в группах пациентов, различных по гендерному признаку, факту наличия/отсутствия эпизодов острого клеточного и гуморального отторжения, факту наличия/отсутствия кровотечения в п/о периоде, потребовавшего реторакотомии, факту наличия/отсутствия ОПН, ОПечН, ОДН в раннем п/о периоде, факту наличия/отсутствия постоянной ЭКС, БКАПС и МЦП перед операцией статистически значимого влияния указанных факторов на функцию дожития (30 дней) не выявлено (везде $p > 0,05$).

17. Получены достоверные различия в группах пациентов, отличающихся по предтрансплантационному статусу UNOS, использованию МЦП до операции и наличию в качестве причины РеТС первичной дисфункции первого трансплантата ($p < 0,05$). Таким образом, указанные три фактора, выявленные при унивариантном анализе, могут рассматриваться как факторы риска в отношении дожития до 30 дней.
18. Унивариантный анализ количественных факторов – возраст реципиента к моменту ретрансплантации, время ишемии трансплантата, время искусственного кровообращения и временной интервал между первой и повторной трансплантациями – показал отсутствие статистически значимого их влияния на дожитие 30 дней ($p > 0,05$) по данным имеющейся выборки.

Выводы

1. Ретрансплантация сердца является эффективной стратегией радикального лечения терминальной стадии дисфункции сердечного трансплантата, позволяющей спасти жизнь 85% реципиентов, обреченных на смерть.
2. Предретрансплантационный статус реципиентов основной группы (РеТС) был объективно тяжелее и достоверно отличался от их статуса как перед первичной трансплантацией ($p < 0,001$), так и от предтрансплантационного статуса реципиентов контрольной группы перед трансплантацией ($p < 0,001$). При выполнении первичной ТС в основной группе преобладал предтрансплантационный статус UNOS 2 (17 пациентов, 63%). При выполнении РеТС в основной группе преобладал предтрансплантационный статус UNOS 1A (19 пациентов, 70%). В контрольной группе преобладал предтрансплантационный статус UNOS 2 (52,7%).
3. Частота применения МЦП перед ТС в контрольной группе составила 16,4% ($n = 18$), а частота применения МЦП перед РеТС в основной группе – 63% ($n = 17$) ($p < 0,001$). После выполнения РеТС частота применения МЦП также достоверно отличалась в группах и составила 44,4% ($n = 12$) в основной и 18,2% ($n = 20$) в контрольной группе ($p = 0,004$).
4. При анализе периоперационных параметров в основной группе отмечена достоверно большая длительность ИК по сравнению с контрольной: 156 [136; 173] мин. vs 110 [92,5; 138,5] мин ($p < 0,001$) и достоверно большая частота развития ОПН: 51,9% ($n = 14$) vs 24,5% ($n = 27$), ($p = 0,005$). В основной группе 30-дневная летальность составила 15% (4 больных) против 1% (1 пациент) в контрольной ($p = 0,044$).

5. Выживаемость реципиентов основной группы (РеТС) в сравнении с реципиентами контрольной группы на временных интервалах 30 дней, 1 год, 3 года и 5 лет была достоверно ниже и составила 85% vs 99%, 77% vs 95%, 71% vs 85% и 71% vs 75% соответственно ($p < 0,05$). Также достоверно ниже было время дожития в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,024$). Корректированная выживаемость (без учета 30-дневной летальности) на сроках 1 год, 3 года и 5 лет в основной и контрольной группах составила 90% vs 96%, 83% vs 86% и 83% vs 76% соответственно и не показала статистически значимых различий между группами ($p = 0,97$). Время дожития в группах также достоверно не отличалось ($p = 0,76$).
6. Тяжелое исходное состояние (статус UNOS), использование МЦП перед РеТС и наличие первичной дисфункции первого трансплантата являются факторами риска в отношении дожития до 30 дней ($p < 0,05$) после РеТС.

Практические рекомендации

1. Важно своевременно выставлять показания к ретрансплантации сердца, когда становится ясно, что ресурсы по спасению функции трансплантата уже практически исчерпаны (выполнение ЧКВ при БКАПС, терапевтические методы лечения хронического отторжения и т. д.), но потенциальный кандидат на ретрансплантацию пока еще находится во 2-м статусе UNOS и органные функции его пока еще компенсированы.
2. При декомпенсации органных функций необходимо своевременно и неотложно ставить вопрос об использовании механической циркуляторной поддержки (ЭКМО) с целью обеспечения адекватной перфузии организма, компенсации витальных функций и обеспечения реципиенту возможности дождаться своего трансплантата.
3. С целью профилактики интраоперационных осложнений (в первую очередь – кровотечения) необходимо использовать адекватную ситуацию и щадящую оперативную технику, использовать технологию кровосохранения (CellSaver) для минимизации объема переливаемой донорской эритроцитной массы.
4. При выборе методики имплантации донорского сердца (бикавальная или биатриальная) необходимо ориентироваться на конкретную анатомическую ситуацию в ране, соответствие размеров трансплантата и реципиентских структур, а также на выраженность спаечного процесса.
5. С целью минимизации срока ишемии трансплантата необходимо тщательно просчитывать трансплантационную логистику, учитывая, что для повторного доступа и кардиолиза может потребоваться

значительное время. При длительных сроках предполагаемой ишемии трансплантата (более 4–5 часов) целесообразно перед пришиванием трансплантата выполнять дополнительную кардиоopleгию.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Шемакин С.Ю., Гольц А.М.* 10 и более лет с пересаженным сердцем // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2006. – Т. 8. – 4. – С. 11–15.
2. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Гольц А.М. и др.* Опыт использования иммуногистохимического метода исследования эндомикардиальных биопсий в диагностике отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2009. – № 3. – С. 30–37.
3. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М. и др.* Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2012. – Том 14. – № 2. – С. 32–42.
4. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Ильинский И.М., Зайденов В.А., Можейко Н.П., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Гольц А.М. и др.* Нарушение макромолекулярной структуры кардиомиоцитов аллотрансплантата сердца как признак хронического отторжения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 17–26.
5. *Миронков Б.Л., Честухин В.В., Захаревич В.М., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Акопов Г.А., Халилулин Т.А., Гольц А.М. и др.* Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 31–38.
6. *Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Гольц А.М. и др.* Успешное лечение реципиента с массивным тромбозом левых отделов сердечного трансплантата, развившимся на фоне применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 117–124.
7. *Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Гольц А.М., Халилулин Т.А., Борисов Д.В.* Ретрансплантация сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 142–151.
8. *Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Иткин Г.П., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М. и др.* Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 13–22.
9. *Kupriyanova A.G., Golts A.M., Zakharevich V.M., Saitgareev R.Sh.* Altered cytoskeletal protein localization in cardiomyocytes of cardiomyopathy patients // *European Heart Journal.* – 2011. – № 32. – P. 279–281.

Список сокращений

- БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ИК – искусственное кровообращение
- ИКМП – ишемическая кардиомиопатия
- МЦП – механическая циркуляторная поддержка
- ТС – ортотопическая трансплантация сердца
- РеТС – ретрансплантация сердца
- ISHLT – Международное общество трансплантации сердца и легких (англ. The International Society for Heart and Lung Transplantation)
- UNOS – Объединенная сеть по распределению донорских органов (англ. United Network for Organ Sharing)

ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ТРАНСМИССИВНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ТРАНСПЛАНТАТА

Изотов Д.А., Миронков Б.Л.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий трансплантата (ТАКАТ) – проблема трансплантологии, связанная с расширением критериев отбора донорских органов и омоложением атеросклероза в современной цивилизации. При растущей потребности в трансплантации сердца (ТС) основным лимитирующим фактором для увеличения количества операций является дефицит донорских органов. В мировой трансплантологической практике наблюдается тенденция к росту количества реципиентов в листах ожидания, находящихся в статусе UNOS 1A-B и требующих выполнения ургентной операции [Yusen R.D., 2013]. Средний возраст доноров сердца увеличился за последние два десятилетия во всем мире, что является одним из факторов увеличения распространенности атеросклероза в донорском пуле [Lund H.L., 2016; Tuzcu E.M., 2001]. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является в большинстве случаев осложнением атеросклеротического процесса и нередко приводит к смерти мозга. Причинами такого положения вещей являются в первую очередь омоложение коронарного и церебрального атеросклероза и его бессимптомное развитие. Общемировой тенденцией является рост числа больных молодого возраста с острыми сердечно-сосудистыми расстройствами (коронарные и церебральные катастрофы) [Борель К.Н., 2015; Lichtman Judith H., 2015]. Пик роста заболеваемости, по сравнению с предшествующей возрастной группой, в большинстве случаев приходится на возраст 40–49 лет у мужчин и 50–59 лет у женщин [Dreyer R.P., 2017; Голубев Е.П., 2010]. Несмотря на широкое развитие сети ангиографических операционных, выполнение коронарной ангиографии потенциальным донорам в настоящее время остается реальной проблемой. Оценка факторов риска атеросклеротического поражения

коронарных артерий у донора – сложная и нерешенная задача. Является дискуссионным вопросом о степени влияния атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата на клиническую эффективность трансплантации сердца.

Цель исследования

Определить влияние атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца на результат трансплантации.

Задачи исследования

1. Определить частоту выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца.
2. Оценить степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца по данным коронарной ангиографии.
3. Оценить значимость факторов, определяющих вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата.
4. Определить эффективность выполнения чрескожных коронарных вмешательств при выявлении атеросклеротического поражения артерий донорского сердца в ранние сроки после трансплантации.
5. Оценить отдаленные результаты эндоваскулярной коррекции атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца.

Научная новизна

Впервые выполнен анализ результатов трансплантации сердца в раннем послеоперационном и отдаленном периодах в зависимости от состояния венечного русла сердечного трансплантата, оцениваемого с помощью коронарной ангиографии.

Установлено отсутствие зависимости клинического результата трансплантации сердца от атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата.

Доказана эффективность и безопасность выполнения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в раннем послеоперационном периоде при трансмиссивном атеросклерозе коронарных артерий трансплантата.

Теоретическая и практическая значимость

Выполнение коронарной ангиографии в раннем посттрансплантационном периоде позволяет безопасно выявить атеросклеротическое поражение венечных артерий сердечного трансплантата.

Чрескожное коронарное вмешательство является эффективным и безопасным методом коррекции стенозирующего поражения коронарного русла при трансмиссии атеросклероза с трансплантатом.

Возраст донора сердца, мужской пол и наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе являются факторами, ассоциированными с большей вероятностью выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата.

Положения, выносимые на защиту

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий донорского сердца может быть эффективно нивелировано эндоваскулярными методами реваскуляризации миокарда и не является ведущим фактором, определяющим прогноз трансплантации сердца.

Выявление и оценка тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде ангиографическим методом позволяет оптимизировать тактику лечения реципиента сердца.

Факторы риска, определяющие вероятность наличия трансмиссионного атеросклероза коронарных артерий трансплантата, должны приниматься во внимание при прогнозировании результата трансплантации сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (518 реципиентов в ранние сроки после выполнения трансплантации сердца и в отдаленном периоде) с использованием ангиографических методов диагностики, рентгенэндоваскулярных методов лечения и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких». Апробация работы проведена 21.08.2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде трансплантологов (г. Москва, 17–19 сентября 2018 г.), совместном семинаре кафедры кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и отделения рент-

генэндоваскулярной диагностики и хирургического лечения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» 28 июня 2018 г.

Внедрение в клиническую практику

Результаты исследования внедрены в практику:

- 1) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- 2) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»;
- 3) кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Материалы и методы исследования

Проведена оценка результатов обследования и лечения 518 реципиентов сердца, которым в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в период с 2013-го по 2018 год выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Возраст реципиентов – от 10 до 72 лет (средний $56,92 \pm 12,1$). Мужчин – 466, женщин – 52. Исходный статус реципиентов: UNOS 1A – 217 человек, UNOS 1B – 89 человек, UNOS 2 – 212 человек. В 55% случаев причиной терминальной сердечной недостаточности, потребовавшей выполнения трансплантации сердца, была дилатационная кардиомиопатия, в 37% случаев – осложнения ишемической болезни сердца, в 8% случаев – другие причины.

В течение первой недели после операции выполняли коронарографию. При выявлении гемодинамически значимого поражения в течение ближайшего времени выполняли эндоваскулярную реваскуляризацию сердечного трансплантата. При этом значимым стенозом признавали стеноз ствола ЛКА >50% или основных ветвей >70% или любой ветви второго порядка >70%. По результатам ангиографии коронарных артерий паци-

ентов разделили на две группы. В первую группу вошли 166 пациентов с ангиографическими признаками атеросклеротического поражения коронарных артерий различной степени выраженности. Вторая включала 352 пациента, у которых не выявляли ангиографических признаков атероматоза коронарного русла. Первая группа была разделена на 2 подгруппы. Одну подгруппу составили 65 человек, в донорском сердце которых определяли гемодинамически значимые признаки стенозирования. Другую подгруппу составил 101 реципиент, где атеросклеротическое поражение коронарных артерий было меньше указанных значений и не потребовало выполнения чрескожного коронарного вмешательства.

Представлены результаты наблюдения в отдаленном периоде (срок до 5 лет) с оценкой влияния степени атеросклеротического поражения коронарных артерий донорского сердца и эффективности эндоваскулярной реваскуляризации на посттрансплантационную выживаемость и причины смертности реципиентов. Оценивали влияние гендерного состава, возраста и причины смерти доноров на частоту выявления и степень выраженности атеросклеротических изменений в коронарных артериях сердечного трансплантата.

Всем пациентам после ТС назначалась иммуносупрессивная терапия по стандартной схеме, состоящая из комбинации иммуносупрессивных препаратов в подобранных дозах, в том числе ингибиторы кальциневрина (такролимус), цитостатики (микофенолата мофетил или микрофеноловая кислота) и преднизолон. Дозировка преднизолона зависела от сроков после трансплантации сердца и наличия в анамнезе эпизодов отторжения трансплантата. Препараты ацетилсалициловой кислоты 100 мг × 1 раз в сутки получали все пациенты. При необходимости выполнения ЧКВ в схему антиагрегантной терапии добавляли клопидогрель 75 мг в сутки в течение 12 месяцев. Важным компонентом терапии были статины, дозу которых подбирали индивидуально. При выявлении сахарного диабета после трансплантации сердца корригировали дозы диабетогенных иммуносупрессивных препаратов и назначали препараты, снижающие уровень глюкозы в крови. По показаниям назначали селективные β-адреноблокаторы. При выявлении артериальной гипертензии назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, а также диуретики.

Все пациенты проходили стандартное обследование, которое включало ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторные исследования гомеостаза. Электрокардиографическое исследование включало 12-канальную регистрацию потенциалов сердца на аппарате «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия). Эхокардиографическое исследование проводили на аппаратах «VIVID 9» фирмы «GE» (США). Коронарную ангиографию (КАГ) выполняли по методике M. Judkins. Исследования проводили на аппаратах AxiomArtis (Siemens, Германия) и ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды) фемораль-

ным или радиальным доступом. Изображения левой коронарной артерии и правой коронарной артерии получали в различных проекциях с обязательной регистрацией области стеноза в двух ортогональных проекциях и интракоронарным введением препаратов нитроглицерина. Сохраняли изображение в цифровом формате DICOM с последующей оценкой стенозов с помощью программы QCA. Скорость регистрации составляла 30 кадров в секунду. Инъекцию контрастного вещества производили вручную. Лучевая нагрузка и доза рентгеноконтрастного препарата при проведении КАГ составили $72455,63 \pm 5434,17 \mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$ и $65,7 \pm 15,7$ мл соответственно.

ЧКВ выполняли радиальным или феморальным доступом, с использованием стандартных доз гепарина (5000 ЕД) и стентированием пораженных сегментов артерий. Во всех случаях стремились выполнить полную реваскуляризацию, как правило, в течение одной процедуры. Стенозы более 70% в основных ветвях (диаметр артерии не менее 2,5 мм) устраняли во всех случаях. В среднем на одного пациента использовано 1,8 стента. Средняя длина стента 22,6 мм, при среднем диаметре 2,9 мм.

Данные исследования обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 22. В исследовании приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность отличий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна–Уитни (U-критерий) для сравнения независимых переменных. Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана–Мейера.

Результаты исследования

Определение значимости атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата по результатам ангиографического исследования

Первым этапом исследования оценивали характер стенозирующего поражения коронарного русла донорского сердца, требующего выполнения чрескожного коронарного вмешательства для коррекции кровотока.

Однососудистое поражение наблюдали в 60% случаев. В 33,8% случаев были стенозированы две артерии, а трехсосудистое поражение определялось в 6,2%. Морфологически серьезное поражение наблюдали у 5 пациентов. В двух случаях это было стенозирование ствола ЛКА более 50%, и в трех случаях выявлена хроническая тотальная окклюзия крупной эпикардиальной ветви. Выраженный кальциноз артерий был отмечен в 2 случаях.

В большинстве случаев стремились к одномоментному восстановлению коронарного русла. Из соображений безопасности для подготовки

пациента к коронарному вмешательству коронарную ангиопластику выполняли в абсолютном большинстве случаев в плановом порядке после насыщения дезагрегантами и контроля функции почек. Медиана выполнения первой коронарографии составляла шестой день после трансплантации сердца (3 – 42 дня), а первичное ЧКВ при наличии показаний проводилось на 15-й день (амплитуда ряда 4 – 91 день) после трансплантации. Средний интервал между КАГ и ЧКВ составил 9 дней. В течение одной процедуры было восстановлено коронарное русло в полном объеме в 58 случаях (89%), в 7 случаях реваскуляризацию выполняли в 2 этапа. При двухсосудистом поражении двухэтапную процедуру применяли 5 раз и 2 раза – при трехсосудистом. Средний интервал между этапами составил 7 дней. В основном (почти в 70% случаев) поражение локализовано в бассейне ЛКА и в проксимальных сегментах коронарных артерий (табл. 1).

Таблица 1

Распределение поражения коронарного русла трансплантата по артериям

Локализация поражений	Ствол ЛКА	ПМЖВ	ОВ	ИМВ	ПКА
Количество вмешательств	2	31	13	3	23

Более чем в половине случаев стентировали проксимальные сегменты крупных ветвей (53%), 38% – частота стентирования среднего сегмента и 9% – в дистальном сегменте. В течение срока наблюдения пациентам группы ЧКВ в 16 случаях потребовалось выполнение повторного вмешательства. Причиной повторного ЧКВ во всех случаях явился рестеноз в стентах, который в 5 случаях сочетался с поражением *de novo* (табл. 2). В одном случае наблюдали острый тромбоз стента в течение первых суток после имплантации. Аспирационным устройством выполнена тромбэкстракция в проксимальной трети ПМЖВ и стволе ЛКА с положительным ангиографическим эффектом. Выполнено ВСУЗИ ПМЖВ и ствола ЛКА. Выявлено адекватное раскрытие стента. Устье ПМЖВ с остаточным просветом больше 5 мм². Тромботических масс в просвете стента и стволе ЛКА не выявлено.

Таблица 2

Характеристика повторных ЧКВ

Причина вмешательства	n = 65	%
Повторные вмешательства	16	24,6
По поводу рестеноза в стентах	15	23,1
Поражение <i>de novo</i>	5	7,6
Тромбоз стента	1	1,5

Все случаи рестеноза выявлены при контрольном коронарографическом исследовании, которое выполнялось всем пациентам с интервалом 6 месяцев.

Анализ факторов, влияющих на частоту выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата

Средний возраст реципиентов в группах с ТАКАТ и без ТАКАТ не отличался и составлял $47,54 \pm 1,0$ и $46,64 \pm 0,6$ года соответственно. При сравнении групп реципиентов, имеющих ангиографические признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата, с реципиентами, не имеющими таких изменений, по исходному клиническому статусу необходимо отметить, что в группе ТАКАТ было больше пациентов, соответствующих UNOS 1A (47%), чем в группе сравнения (39,5%). Соответственно в статусе UNOS 2 было больше пациентов из группы сравнения (43,5%), чем в группе ТАКАТ (36%). Пациенты в статусе UNOS 1B были одинаково представлены в обеих группах (табл. 3).

Таблица 3

Исходный статус пациентов по UNOS

Параметр	Исследуемые группы			
	ЧКВ, n = 65	Без ЧКВ, n = 101	Сравнения, n = 352	ТАКАТ, n = 166
UNOS 1a	31 (47,5%)	47 (46,5%)	139 (39,5%)	78 (47%)
UNOS1b	9 (14%)	19 (19%)	61 (17%)	28 (17%)
UNOS 2	25 (38,5%)	35 (34,5%)	152 (43,5%)	60 (36%)

Важно отметить, что столь значимого различия по исходному статусу не наблюдалось между подгруппами ЧКВ и без ЧКВ.

Донорами сердца в обеих группах в 75% случаев становились мужчины. Возраст доноров достоверно выше был в группе с ТАКАТ по сравнению с контрольной группой и составлял соответственно в среднем $50,2 \pm 0,7$ и $41 \pm 0,6$ года ($p = 0,0005$).

Следует отметить, что в группе, где в трансплантате определяли признаки атеросклероза, смертность доноров от нарушения мозгового кровообращения была на 15% больше, чем в группе без атеросклероза (табл. 4). Большее влияние на частоту выявления атеросклероза в донорском сердце оказывал возраст донора (табл. 5).

Выявлено влияние возраста донора на вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата. При анализе подгрупп реципиентов в группе с ТАКАТ оказалось, что в подгруппе паци-

Таблица 4

Сравнительная характеристика доноров групп ТАКАТ и сравнения

Параметр	Гр. сравнения, n = 352	ТАКАТ, n = 166	p
Возраст донора, лет	41,40 ± 0,60	50,20 ± 0,71	0,0005
Мужчины	270 (77%)	126 (76%)	
Женщины	82 (23%)	33 (20%)	
Пол не известен	0 (0%)	7 (4%)	
Смерть донора ОНМК	214 (61%)	126 (76%)	

Таблица 5

Распределение доноров в группах по возрасту

Группы реципиентов	Кол-во доноров в возрасте менее 45 лет	Кол-во доноров в возрасте более 55 лет	Кол-во доноров в диапазоне 45–55 лет	Минимальный возраст донора (лет)	Максимальный возраст донора (лет)
Без ТАКАТ, n = 352	214 (61%)	54 (15%)	84 (24%)	18	66
С ТАКАТ, n = 166	46 (28%)	66 (40%)	54 (32%)	20	67
Без ЧКВ, n = 101	34 (33,5%)	33 (33%)	34 (33,5%)	20	67
ЧКВ, n = 65	12 (18%)	33 (50%)	20 (32%)	31	67

ентов, которым выполняли эндоваскулярную реваскуляризацию, больше доноров старшего возраста. Вместе с тем диапазон возраста доноров в группах с поражением коронарных артерий и без такового не различался. В обеих группах были доноры 20 лет с признаками атеросклероза и доноры 66 лет без атеросклеротического поражения. Иными словами, возраст донора является важным, но не абсолютным фактором, определяющим состояние трансплантата. В подгруппе ЧКВ почти каждый четвертый донор, являющийся носителем значимого атеросклеротического поражения, был в возрасте моложе 45 лет.

Другие известные нам параметры состояния доноров не различались существенно между исследованными группами.

Из представленных в табл. 6 данных видно, что распределение доноров по гендерному признаку между группой ТАКАТ и группой сравнения равномерное. Определяется преобладание мужчин в подгруппе ЧКВ. Диагноз ОНМК относительно реже встречается в группе сравнения, но с равной частотой в подгруппах ЧКВ и без ЧКВ.

Таблица 6

Распределение доноров в группах по полу и причине смерти мозга

Группы реципиентов	Доноры мужчины	Доноры женщины	Доноры с ОНМК
Без ТАКАТ, n = 352	270 (77%)	82 (23%)	214 (61%)
С ТАКАТ, n = 166	126 (76%)	33 (20%)	126 (76%)
Без ЧКВ, n = 101	73 (72%)	23 (23%)	76 (76%)
ЧКВ, n = 65	53 (82%)	10 (15%)	50 (77%)

Оценка клинического результата эндоваскулярной реваскуляризации миокарда при выявлении атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата

Различие в средней продолжительности жизни реципиентов основных групп исследования не подтверждается статистически ($p = 0,1$). В группе с ТАКАТ она на момент окончания исследования составляла $26,54 \pm 0,95$ месяца и в группе сравнения $29,47 \pm 0,95$ месяца. Это различие нарастает по мере увеличения срока наблюдения. Выживаемость по Каплану–Майеру в группах представлена на рис. 1.

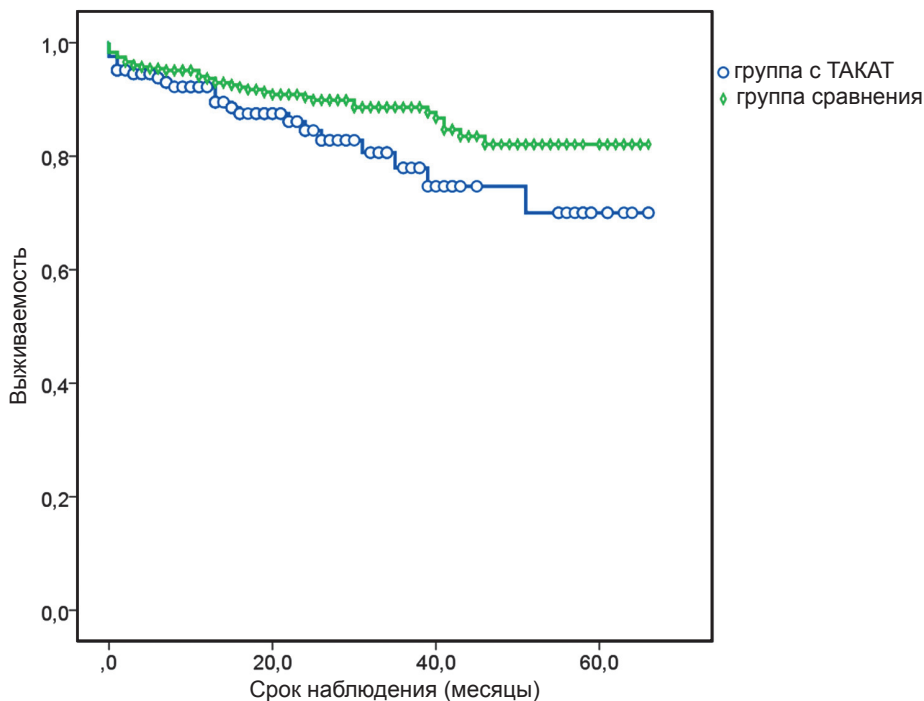


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Майера пациентов после трансплантации сердца

Была выполнена оценка влияния исходного статуса реципиента по UNOS на выживаемость в посттрансплантационном периоде. Выживаемость в зависимости от исходного статуса по UNOS представлена на рис. 2. Можно видеть, что в сроки более трех лет выживаемость реципиентов, находящихся перед трансплантацией в статусе UNOS 2, лучше, чем в статусе UNOS 1A и 1B.

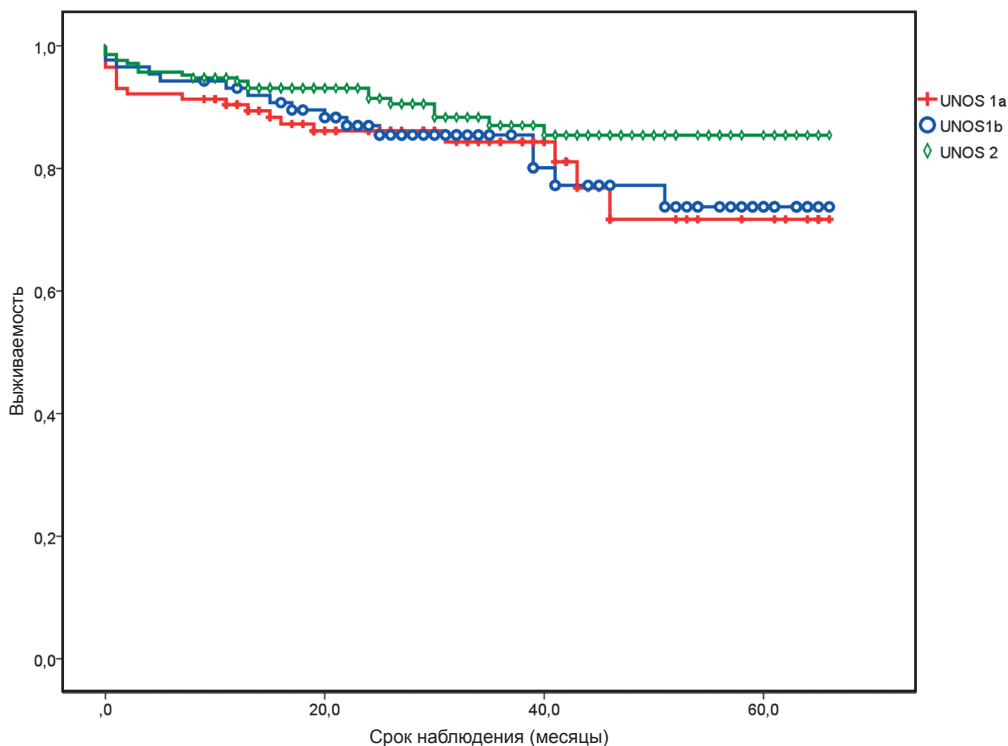


Рис. 2. Кривые Каплана–Майера пациентов после трансплантации сердца в зависимости от исходного статуса реципиента по UNOS

Анализ результатов выживаемости в группе сравнения с подгруппами ЧКВ и без ЧКВ показывает, что по пятилетней выживаемости преимущество имеют реципиенты без ТАКАТ. Важно отметить, что выполнение ЧКВ позволяет в течение более трех лет обеспечивать выживаемость на уровне группы сравнения (рис. 3).

Фактором, влияющим на выживаемость, могло быть то обстоятельство, что в подгруппе ЧКВ было больше реципиентов, находящихся в статусе UNOS 1a. Анализ причин смертности в основных группах исследования позволяет оценить влияние основных факторов на продолжительность жизни реципиентов сердца.

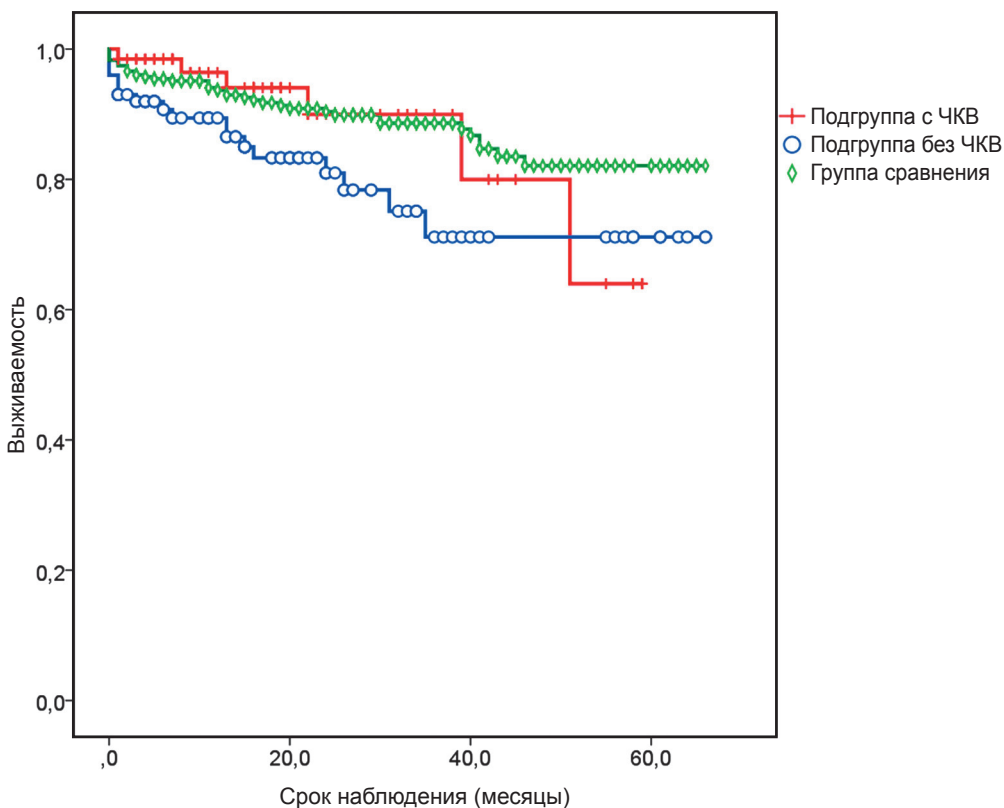


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера пациентов после трансплантации сердца

Анализ причин смерти пациентов после трансплантации сердца показал, что среди причин смерти преобладают факторы, патогенез которых не установлен (45%) – внезапная смерть и неизвестные причины (29% и 16% соответственно). Из других причин смертности наибольший вес имеет инфекция (12%) и синдром полиорганной недостаточности (16%), которые патогенетически мало связаны с атеросклерозом. Доля болезни коронарных артерий пересаженного сердца (2%) и первичной дисфункции трансплантата (5%) в сумме меньше, чем «остальные» причины (9%) (рис. 4). Аналогичная картина наблюдается в группе сравнения (рис. 5). Спектр причин смерти меняется мало, преобладают также состояния, патогенез которых достоверно не известен. Более половины всех причин (52%) смерти реципиентов составляют неустановленные причины. С высокой вероятностью можно полагать, что внезапная смерть является следствием сосудистых катастроф, но различия по этой причине между группами нет. Доля внезапной смерти составляет в обеих группах 28% (рис. 6). Число смертельных исходов в группе ЧКВ в 10 раз меньше (6 че-

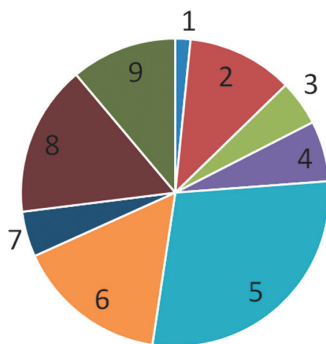


Рис. 4. Распределение причин смерти общей группы реципиентов (n = 63): 1 – БКАПС (2%); 2 – инфекция (11%); 3 – ПНФТ (5%); 4 – острое отторжение (6%); 5 – внезапная смерть (29%); 6 – СПОН (16%); 7 – рак (5%); 8 – причина не известна (16%); 9 – остальное (10%)

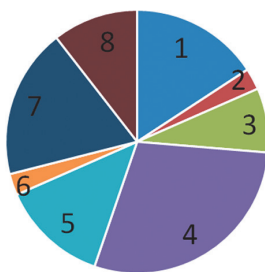


Рис. 5. Распределение причин смерти реципиентов в группе сравнения (n = 38): 1 – инфекция (16%); 2 – ПНФТ (3%); 3 – острое отторжение (8%); 4 – внезапная смерть (29%); 5 – СПОН (13%); 6 – рак (3%); 7 – причина не известна (18%); 8 – остальное (10%)

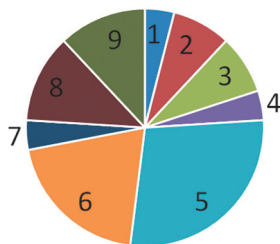


Рис. 6. Распределение причин смерти реципиентов в группе TAKAT (n = 25): 1 – БКАПС (4%); 2 – инфекция (8%); 3 – ПНФТ (8%); 4 – острое отторжение (4%); 5 – внезапная смерть (28%); 6 – СПОН (20%); 7 – рак (4%); 8 – причина не известна (12%); 9 – остальное (12%)

ловек), чем в общей группе ($n = 63$), но среди известных причин гибели пациентов частота внезапной смерти составляет вместе с неизвестными причинами также половину всех исходов, остальные причины патогенетической связи с атеросклерозом коронарного русла и чрескожным коронарным вмешательством не имеют (рис. 7).

Даже если считать, что причиной внезапной смерти является сосудистая катастрофа, частота этих событий составляет 33%, что очень близко к 28% в группах ТАКАТ и сравнения.

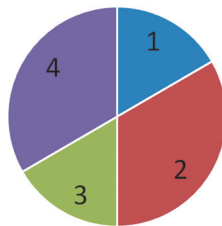


Рис. 7. Распределение причин смерти реципиентов в подгруппе ЧКВ ($n = 6$): 1 – острое отторжение (17%); 2 – внезапная смерть (33%); 3 – причина не известна (17%); 4 – несчастный случай (33%)

Представленные данные показывают, что при выполнении скринингового ангиографического исследования сердечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде в 32% случаев в донорском сердце определяются ангиографические признаки атеросклеротического поражения коронарного русла. Степень стенозирования коронарных артерий различна и в 39% случаев по современным представлениям определяется как ограничивающее кровоснабжение миокарда и подлежит коррекции. По характеру локализации преобладает поражение проксимальных сегментов левой коронарной артерии. Морфологически тяжелое поражение (хронические окклюзии и кальциноз и др.) составляет около 5%. Реваскуляризация трансплантата путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства в раннем посттрансплантационном периоде оказалась полной во всех случаях. Не выявлено отягчающего влияния ангиографического исследования на течение послеоперационного периода. Выживаемость реципиентов из группы ТАКАТ не отличалась достоверно от группы сравнения.

Среди факторов, определяющих частоту трансмиссии атеросклероза с трансплантатом, ведущим, но не абсолютным, является возраст донора. В большей части случаев увеличение возраста донора увеличивает риск наличия у него атеросклероза и дальнейшей его трансмиссии реципиенту сердца. Однако не являются единичными случаи, когда атеросклеротические изменения коронарных артерий определяются у доноров 20 лет и

отсутствуют у доноров 66 лет. Мужской пол и мозговая смерть донора от сосудистых причин могут косвенно указывать на наличие генерализованных атеросклеротических процессов в организме. Трансплантация сердца, выполненная реципиентам в статусе UNOS 2, прогностически более благоприятна для дальнейшего выживания, чем реципиентам в статусе UNOS 1. Оценка совокупности факторов, определяющих судьбу реципиента, требует детального обсуждения.

Заключение

Проблему ТАКАТ необходимо рассматривать в контексте глобальной проблемы атеросклероза. Представленные данные позволяют считать, что борьба с атеросклерозом обязывает медицинскую науку постоянно наращивать усилия. С одной стороны, проявление атеросклеротического поражения коронарного русла является морфологической основой ишемической болезни сердца, которая, в свою очередь, представляет собой одну из наиболее частых причин формирования застойной сердечной недостаточности. Около 40% реципиентов сердца имеют ишемическую этиологию заболевания, приводящего к необходимости выполнения трансплантации сердца. Важно отметить, что эта цифра в последние годы снижается благодаря успешному развитию методов эффективного лечения ИБС. Ведущая роль в этом принадлежит рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Выполнение коронарной ангиопластики пациентам с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, имеющим III–IV ФК по NYHA, позволяет в значительном числе случаев отсрочить или даже отказаться от выполнения трансплантации сердца [Миронков А.Б., 2017]. Другой важной составляющей проблемы атеросклероза и ТС является омоложение атеросклероза. Оптимальным считается использование донорского сердца моложе 45 лет [Готье С.В., 2014]. Однако в этом возрасте частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений составляет значительную величину [Борель К.Н., 2015].

Представленные в табл. 5 данные распределения доноров по возрасту показывают, что, действительно, в группе сравнения донорских сердец моложе 45 лет было 61%, а в группе с ТАКАТ в 2 раза меньше (28%). При этом в подгруппе ЧКВ всего 18% и диапазон возраста доноров был существенно уже и смещен в сторону большего возраста. В группе с ТАКАТ доноры старше 55 лет составили 40%, что, вероятно, влияло на частоту выявления трансмиссии атеросклероза, но нельзя сказать, что возрастной фактор является безусловно определяющим прогноз. В группе сравнения доноры старше 45 лет составили 39%, и они не являлись источником атеросклероза. Эти данные свидетельствуют о повышении риска получить ТАКАТ от доноров старше 45 лет, но и не отвергают успешное использование сердец от доноров старше 55 лет, вплоть до 66 лет. С учетом

того обстоятельства, что потребность в операции трансплантации сердца обеспечена донорским материалом в существенно недостаточной части, действующие клинические рекомендации по трансплантации сердца предполагают штатное использование органов от доноров 45–55 лет и старше, хотя данная возрастная категория, преимущественно мужского пола, в значительной части подвержена поражению сердечно-сосудистой системы атеросклерозом.

В реальных обстоятельствах, когда большая часть реципиентов находится в статусе 1A–1B по UNOS, использование возрастных доноров становится жизненно необходимым. Представленные выше результаты подтверждают справедливость данной позиции. В этих обстоятельствах необходимо совершенствовать методы неинвазивной диагностики ИБС и принимать организационные решения для получения доступа к ангиографической оценке донорского сердца в сомнительных случаях. С другой стороны, и об этом убедительно свидетельствуют полученные данные, своевременная коррекция выявленного поражения коронарных артерий эндоваскулярными методами позволяет нивелировать его влияние на прогноз трансплантации. Таким образом, формируется неизбежность трансплантации сердца с наличием атеросклеротического поражения коронарного русла. В представленном материале атероматоз венечных артерий трансплантата был выявлен в 32% случаев. Детальный анализ ситуации показывает, что в 61% этих случаев изменения коронарных артерий не имели гемодинамической значимости, т. е. не представляют собой стенозирования проксимальных сегментов эпикардальных ветвей более 70% и не сказывались на функции трансплантата. Более того, даже при значительном стенозировании крупных ветвей, практически не было выявлено нарушения сократительной способности трансплантата. Сердца с критическими стенозами коронарных артерий благополучно перенесли консервацию, длительную ишемию, и как правило, достаточно успешно обеспечивали насосную функцию. Поражение коронарных артерий выявлялось только ангиографически. Данное обстоятельство нуждается в глубокой патофизиологической оценке, но сами эти факты свидетельствуют о том, что атеросклеротическое поражение артерий трансплантата не является нерешаемой проблемой. Принятый в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» регламент обязательного ангиографического обследования реципиента в ранние сроки после ТС позволяет вовремя выполнить коррекцию венечного русла. О том, что эндоваскулярная коррекция своевременно и полноценно способна устранять проблему, свидетельствуют оценки продолжительности жизни реципиентов. В группах без атеросклеротического поражения и при выполнении ЧКВ выживаемость существенно не различается. Не выявлено различия в частоте внезапной смерти как возможного последствия сосудистых катастроф, обусловлен-

ных атеросклеротическим поражением коронарных артерий в исследуемых подгруппах.

Другая сторона проблемы атеросклероза заключается в том, что трансплантация сердца и необходимость в пожизненной иммуносупрессии определяют наличие факторов риска развития атеросклеротического поражения коронарных артерий *de novo* в процессе жизни реципиентов. К их числу относят: сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию [Lazaro S.I.J., 2008; Miller G.G., 2004; Шальнова С.А., 2016]. В этой связи показано назначение статинов и дезагрегационной терапии. Показано, что морфологическим проявлением болезни коронарных артерий пересаженного сердца кроме диффузного фиброзирующего процесса в стенке артерии является формирование атером [Tatsuo A., 2018;]. На сегодняшний день имеются доказательства того, что риск развития и прогрессирования БКАПС может быть снижен на фоне приема статинов и замены ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) на ингибиторы сигнала пролиферации (сиролимус, эверолимус) [Kittleston M.M., 2013; Kobashigawa J.A., 2004]. Возможно, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антитромбоцитарных средств также будет способствовать снижению риска развития васкулопатии трансплантата и острых атеротромботических событий. Известно, что статины оказывают положительное влияние на функцию эндотелия и могут подавлять проявления воспаления в коронарных артериях [Harken A.H., 2014]. Через биохимические механизмы действия статинов на сосуды трансплантата реализуется положительное влияние на величину фракции изгнания и другие показатели деятельности сердца [Шевченко А.О., 2013].

Показано, что выраженность поражения коронарных артерий трансплантата влияет на результат трансплантации сердца [Grauhan O., 2005]. Полученные нами результаты показывают, что эффективная и малотравматичная коррекция стенозирующего поражения венечного русла эндоваскулярными методами, выполненная на ранних этапах после трансплантации, позволяет получить показатели продолжительности жизни и характера распределения причин смерти реципиентов в отдаленном периоде на одном уровне с реципиентами, не имеющими трансмиссивного атеросклероза. Известно, что назначение адекватной терапии после трансплантации сердца позволяет положительно влиять на непосредственный и отдаленный результат операции. В данном аспекте раннее выполнение реваскуляризации и использование дезагрегантной терапии позволяет улучшить микроциркуляцию в миокарде трансплантата [Abu-Qaoud M.S., 2012].

Умеренное снижение продолжительности жизни реципиентов из группы ТАКАТ в равной мере может объясняться тем, что исходное состояние пациентов этой группы было достоверно хуже. Показана большая

степень влияния на прогноз исходного статуса пациентов. Выживаемость после трансплантации пациентов, находящихся до операции в статусе UNOS 1A, была достоверно ниже. Но в реальной клинической практике, когда пациент находится в критическом состоянии, на механической поддержке кровообращения, использование сердец от доноров старше 55 лет является безусловной реальной альтернативой с благополучным прогнозом.

Диагностика поражения коронарных артерий донорского сердца сопряжена со значительными сложностями. К организационным проблемам следует отнести выполнение селективной коронарной ангиографии у потенциального донора сердца. После операции кардинально меняется ситуация, и такие факторы, как денервация сердца, необходимость использования электрокардиостимуляции, в значительном числе случаев существенно нивелируют информативную ценность неинвазивных методов диагностики ишемии миокарда [Тюняева И.Ю., 2005]. Предложенный алгоритм интервенционного обследования реципиентов сердца включает выполнение КАГ и ЭМБ в течение первой недели после операции, позволяет выявлять трансмиссию атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата и, устраняя стенозирование, решать ключевую задачу раннего посттрансплантационного периода – восстанавливать адекватную метаболическим потребностям организма реципиента насосную функцию сердечного трансплантата [Stehlik J., 2012].

Не выявлено клинически значимого пагубного влияния рентгеноконтрастных препаратов (РКП) на функцию почек. Используемые при проведении КАГ и ЧКВ дозы РКП составили в среднем $65,7 \pm 15,7$ и $270,5 \pm 116,7$ мл соответственно и являются, вероятно, достаточно безопасными в данной ситуации. Лучевая нагрузка на пациентов составляла $72\,455 \mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$ при КАГ, и $134186,6 \mu\text{Gy}\cdot\text{cm}^2$ при ЧКВ и также не имела клинических проявлений.

Нерешенной проблемой использования эндоваскулярных технологий реваскуляризации остаются рестенозы. Как указывалось выше, диагностические возможности неинвазивных методов диагностики ишемии сердечного трансплантата существенно ограничены. В связи с этим реципиенты сердца проходят регулярные клинические обследования в условиях стационара для диагностики реакции отторжения и поражения коронарного русла.

Результаты пятилетнего наблюдения представленной когорты пациентов дают 25% частоту рестеноза в стенке, что превышает этот показатель при использовании коронарных стентов последних поколений у больных с хронической ИБС [Pilgrim T., 2018]. При этом надо учитывать, что среди реципиентов сердца существенно больше людей молодого возраста и женского пола, а эти факторы значительно влияют на частоту рестеноза [Захаревич В.М., 2009]. В представленном наблюдении не выявлено зна-

чимого увеличения числа *de novo* атеросклеротического поражения, хотя дифференцировать атеросклеротический или иммунологический генез поражения в реальных клинических условиях крайне сложно. В наших результатах представлено 5 случаев прогрессирования трансмиссивного поражения, в остальных 96 случаях отрицательной динамики выявлено не было. Судьба атеросклеротического поражения сердечного трансплантата в условиях нового организма может быть зависимой от влияния пола, возраста, основного заболевания и других определяющих гомеостаз факторов.

Выводы

1. Ангиографические признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата различной степени выраженности определяются в 32% донорских сердец. В 12,5% случаев стенозирование коронарных артерий трансплантата нуждается в эндоваскулярной коррекции.
2. В числе факторов, определяющих вероятность атеросклеротического поражения коронарных артерий трансплантата, ведущая роль принадлежит возрасту донора. Вместе с тем трансмиссия атеросклероза от доноров моложе 45 лет наблюдается в 28% случаев.
3. Коронарная ангиография, выполняемая в течение первой недели после трансплантации сердца, позволяет достоверно оценить степень поражения венечных артерий трансплантата и определить оптимальную тактику лечения.
4. Чрескожное коронарное вмешательство является радикальным и безопасным методом коррекции стенозирующего поражения артерий сердечного трансплантата.
5. Выживаемость и характер причин смертности в группе реципиентов, которым выполняли эндоваскулярную реваскуляризацию сердечного трансплантата, и в группе без признаков атеросклеротического поражения донорского сердца, не различались.

Практические рекомендации

1. Показано выполнение коронарного ангиографического исследования всем реципиентам донорского сердца в ранние сроки после трансплантации.
2. При выявлении гемодинамически значимого поражения коронарного русла трансплантата показано выполнение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.
3. Мужской пол, наличие острого нарушения мозгового кровообращения как причины смерти мозга и возраст донора должны прини-

матся во внимание при решении вопроса о трансплантации сердца, но не являются противопоказанием для ее выполнения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Саховский С.А., **Изотов Д.А.**, Миронков Б.Л. Оценка продолжительности жизни потенциальных реципиентов сердца с ИБС, осложненной застойной сердечной недостаточностью, после реваскуляризации миокарда // *Сборник тезисов докладов IX Всероссийского съезда трансплантологов.* – М., 2018. – С. 58.
2. Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Захаревич В.М., Муминов И.И., Кван В.С., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Ахмадзай Р.Л., **Изотов Д.А.** Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. XX. – № 3. – С. 70–75.
3. Шевченко А.О., Фараджов Р.А., **Изотов Д.А.**, Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Орлов В.И., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л. Ингибиторы АПФ у реципиентов сердца: результаты одноцентрового исследования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 14–21.
4. Саховский С.А., **Изотов Д.А.**, Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.М., Фараджов Р.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Миронков Б.Л., Шевченко А.О. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 22–29.

Список сокращений

БАП	– баллонная ангиопластика
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия
КГ	– коронарография
КДО	– конечный диастолический объем левого желудочка
КСО	– конечный систолический объем левого желудочка
КШ	– коронарное шунтирование
КШ Off-pump	– коронарное шунтирование на работающем сердце
КШ ON-pump	– коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения.
ЛА	– легочная артерия

ЛЖ	– левый желудочек сердца
ОВ	– огибающая ветвь
ОТТС	– ортотопическая трансплантация сердца
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь
ПНФТ	– первично не функционирующий трансплантат
СН	– сердечная недостаточность
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
ФИ	– фракция изгнания левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ХОКА	– хроническая окклюзия коронарной артерии
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	– эхокардиография
НУНА	– Нью-Йоркская ассоциация сердца

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ 50 ЛЕТ И СТАРШЕ

Масютин С.А., Попцов В.Н.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Увеличивающееся количество пациентов с терминальной застойной сердечной недостаточностью, нуждающихся в трансплантации сердца (ТС), и сохраняющаяся высокая летальность потенциальных реципиентов сердца в листе ожидания из-за невозможности своевременного выполнения трансплантации явились причиной расширения критериев сердечного донорства. Одним из реальных путей устранения дефицита донорских сердец и улучшения доступности ТС представляется использование для последующей трансплантации сердец от доноров 40–55 лет и старше [Lietz et al., 2004].

При подготовке и выполнении ТС от доноров старших возрастных групп необходимо учитывать повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличие трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ускоренное развитие и прогрессирование васкулопатии сердечного трансплантата и других осложнений. Существуют опасения, что повышение возраста сердечного донора может привести к увеличению возраст-зависимых осложнений со стороны сердечного трансплантата, способных негативно повлиять на ранние и отдаленные результаты ТС. Предположение, что сердца от «возрастных» доноров хуже переносят ишемическо-реперфузионное повреждение, обусловленное смертью головного мозга и последующей фармакохолодовой консервацией, является частой причиной отказа от их использования для последующей трансплантации из-за риска развития тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата. Однако это опасение не всегда оправдано. Влияние возраста донора на раннюю и отдаленную летальность реципиентов после ТС неоднозначно, что связано с различием в дизайне и полноте проведенных клинических исследований, многие из которых базируются на опыте отдельных трансплантационных центров [Blanche et al., 2011; Reiss et al., 2007]. Лишь единичные исследования основаны на

анализе обширного статистического материала (базы данных национальных или международных трансплантационных регистров) [Roing et al., 2015]. Одно- и многоцентровые исследования демонстрируют отсутствие достоверного влияния возраста сердечного донора на частоту возникновения ранней дисфункции сердечного трансплантата [Reiss et al., 2007; Prieto, 2015]. При выполнении ТС от доноров старших возрастных групп следует принимать во внимание и влияние других донорских факторов, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка и трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий, которые сами по себе повышают риск осложненного течения раннего и отдаленного посттрансплантационного периода [Botas et al., 1995; Grauhan et al., 2007; Kobashigawa et al., 2005; Marrelli et al., 2003; Ngija et al., 2010].

При выполнении ТС от доноров старших возрастных групп надо учитывать, что результативность операции зависит не только от возрастной характеристики донора, но и во многом предопределяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента [Roing et al., 2015]. Во многих трансплантационных центрах ТС от возрастных доноров выполняется реципиентам старших возрастных групп по принципу «возрастной донор – возрастной реципиент» [Weiss, Nwakfina, 2008]. Для возрастных реципиентов характерна повышенная коморбидность, в частности, наличие предрасполагающей почечной дисфункции, сахарного диабета, артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, мультифокального атеросклероза, низкого инфекционного порога, что само по себе может негативно повлиять на выживаемость реципиентов сердца [Kilic, Weiss, 2012; Meyer et al., 2006].

Несмотря на вышеизложенные опасения, многие трансплантационные центры активно развивают программу ТС от доноров старших возрастных групп, о чем свидетельствует, в частности, увеличение медианы возраста сердечного донора в европейских странах [Lund et al., 2016]. В последние годы около 28% ТС в Европе выполняется от доноров, чей возраст составляет 50 лет и старше [Lund et al., 2016]. В сложившейся ситуации дефицита донорских органов выполнение ТС от так называемых возрастных доноров является одним из реальных путей повышения доступности и увеличения количества пересадок сердца, прежде всего у потенциальных реципиентов, нуждающихся в неотложном ее выполнении. При правильном подборе пары «донор–реципиент», эффективном разрешении ранней дисфункции сердечного трансплантата, своевременном применении лечебных мер, направленных на профилактику васкулопатии сердечного трансплантата, а также на коррекцию трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, ранние и отдаленные результаты ТС от возрастных доноров сопоставимы с результатами трансплантации от доноров не старше 40 лет [Drinkwater et al., 1996; Mulvagh et al., 1989; Pflugfelder et al., 1991; Menkis et al., 1991; Zuckermann et al., 1997].

В последние годы развитие ТС в ФГБУ «Национальный медицинский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова») также было связано с увеличением количества трансплантаций от возрастных доноров. Первая ТС в нашем Центре от донора 50 лет и старше была выполнена в 2011 г. Накопленный многочисленный опыт ТС от доноров старших возрастных групп может представлять бесспорный интерес для развития отечественной медицинской практики и науки.

Цель исследования

Определить эффективность выполнения трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше.

Задачи исследования

1. Изучить возрастной состав доноров сердца, динамику выполнения трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше.
2. Провести сравнительный анализ предтрансплантационного клинического, лабораторного и инструментального обследования реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация от доноров до 50 лет и 50 лет и старше.
3. Провести сравнительный анализ клинического, лабораторного и инструментального обследования сердечных доноров до 50 лет и 50 лет и старше.
4. Провести сравнительный анализ посттрансплантационного периода при трансплантации сердца от доноров до 50 лет и 50 лет и старше.
5. Изучить результативность выполнения трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше.

Научная новизна

На основании проведенного исследования, в сложившейся ситуации дефицита донорских органов и высокой летальности в листе ожидания, получены новые данные об эффективном использовании донорского сердца от доноров 50 лет и старше.

Впервые изучены особенности течения раннего и отдаленного посттрансплантационного периодов при трансплантации сердца от возрастных доноров.

Новыми являются данные сравнительного анализа клинического, лабораторного и инструментального обследования сердечных доноров до 50 лет и 50 лет и старше.

В результате полученных данных впервые разработаны и внедрены в практику критерии пригодности сердечных доноров 50 лет и старше.

Получены новые данные, определяющие факторы риска летального исхода, возможных осложнений в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца от возрастных доноров и предложен эффективный комплекс лечебных мер.

Теоретическая и практическая значимость

Выполнение трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше потенциальным реципиентам, нуждающимся в ее неотложном выполнении, способствует повышению доступности пересадки сердца как радикального метода коррекции терминальной сердечной недостаточности, и позволит уменьшить летальность в листе ожидания.

На основании полученных данных выявленные факторы неблагоприятного исхода при трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше позволят стратифицировать критерии пригодности для последующей трансплантации сердец от потенциальных сердечных доноров данной возрастной категории и конкретизировать подбор пары «донор–реципиент».

Методология и методы исследования

Проводилось обследование больных по протоколу включения в лист ожидания на трансплантацию сердца. В периоперационном периоде оценивали параметры центральной гемодинамики, газообменной функции легких, кислотно-основного состояния, транспорт-потребление кислорода, показатели органной функции. Помимо традиционного инвазивного мониторинга, принятого у кардиохирургических больных, использовали непрерывную термодилуционную волюмометрию правого желудочка, а также транспищеводное ЭхоКГ-исследование. Регистрировали параметры проведения пред- или посттрансплантационной механической поддержки кровообращения. В раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде использовали инвазивные (эндомиокардиальная биопсия, коронароангиография) и неинвазивные (электрокардиография, эхокардиография) методы оценки функционального состояния сердечного трансплантата, а также методы статистической обработки полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Учитывая проблему дефицита донорских органов и высокую летальность в листе ожидания, использование сердец от доноров 50 лет и старше является реальным путем увеличения количества трансплантаций сердца. За анализируемый 7-летний период (2011–

- 2017 гг.) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» частота выполнения ТС от доноров 50 лет и старше составила 29,9%.
2. При подготовке и выполнении трансплантации сердца от возрастных доноров необходимо учитывать: повышенный риск развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, наличие трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий, развитие и прогрессирование васкулопатии сердечного трансплантата, а также оптимальный подбор пары «донор–реципиент».
 3. Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше выполнялась более старшим по возрасту реципиентам с более тяжелым предтрансплантационным статусом неотложности (применение временной механической поддержки кровообращения методом вено-артериальной мембранной оксигенации – ВА ЭКМО). Частота предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО в исследуемой группе составила 31,1%.
 4. При трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше у 61,2% реципиентов ранний посттрансплантационный период имел осложненное течение. Частота возникновения тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата и госпитальная летальность статистически достоверно были больше у реципиентов после трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше.

Степень достоверности и апробация

Достоверность полученных результатов в ходе исследования обоснована объемом выборки: 698 реципиентов сердца за анализируемый период, из которых 209 реципиентам была выполнена трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше. Использовались современные методы статистической обработки данных. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.) (регистрационный номер АААА-Ф15-115120850108-6).

Апробация работы состоялась 3 сентября 2018 года на совместном заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 17–19 сентября 2018 г.).

Внедрение в практику

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику отдела анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), отделение анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск), центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 статей в центральных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК РФ.

Содержание работы.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование были включены 698 реципиентов после выполнения ортотопической трансплантации сердца, из которых 209 (29,9%) реципиентам была выполнена трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше. Средний возраст реципиента сердца составил $46,5 \pm 13,1$ года. По половой принадлежности исследуемая группа распределилась следующим образом: 594 реципиента – мужчины, 104 – женщины (85,1 и 14,9% соответственно).

В структуре заболеваний, послуживших причиной развития терминальной застойной сердечной недостаточности и как итог неотложного выполнения ОТС, основными явились: дилатационная кардиомиопатия (53,3%), ишемическая болезнь сердца (37,4%).

У 82 (11,7%) реципиентов ранее были выполнены различные оперативные вмешательства на открытой грудной клетке, включая имплантацию системы длительного левожелудочкового обхода ($n = 12$, 1,7%): АВК-н ($n = 10$), Incor ($n = 1$), HeartWare ($n = 1$). У 184 (26,4%) реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения методом ВАБК ($n = 3$) и ВА ЭКМО ($n = 181$).

Выраженность ХСН по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско соответствовала II А стадии у 15 (2,1%), II Б стадии – у 501 (72,0%), III стадии – у 182 (25,9%) реципиентов. Выраженность функциональных нарушений при ХСН по классификации NYHA соответствовала III функциональному классу (ФК) у 353 (51,2%), IV ФК – у 395 (48,8%) реципиентов. Неотложность выполнения ТС соответствовала IA статусу по UNOS у 192 (27,5%), IB статусу – у 121 (17,3%), II статусу – у 385 (55,2%) реципиентов.

Все пациенты были обследованы по программе потенциального реципиента с целью определения показаний, исключения абсолютных и относительных противопоказаний к ТС и были внесены в лист ожидания.

Во всех наблюдениях использовали для ТС доноров старше 50 лет с констатированной смертью головного мозга. Для оценки приемлемости сердца донора к последующей трансплантации использовали балльную оценку по шкале Eurotransplant Donor Heart Score. Консервацию сердечного трансплантата осуществляли методом фармакоологической кардиopleгии раствором Bretschneider-НТК. Трансплантацию сердца производили по одной из принятых в центре хирургических методик: предсердной, каво-кавальной, комбинированной.

Все пациенты основной и контрольной групп были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии. Введение анестезиологических и кардиотонических препаратов проводили автоматическими дозаторами с помощью анестезиологической станции FM Controller. Для мониторинга гемодинамики использовали модульную мониторинговую систему. С целью определения дисфункции сердечного трансплантата всем пациентам проводили измерение сердечного выброса методом непрерывной термодилуции и транспищеводное ЭхоКГ-исследование. Диагноз первичной дисфункции сердечного трансплантата устанавливали в соответствии с критериями ISHLT от 2010 г., а также использовались критерии, предложенные J. Segovia и соавт. (2011 г.). Для оценки риска развития ранней дисфункции сердечного трансплантата использовали 6-факторную шкалу RADIAL. Перфузию во время проведения искусственного кровообращения проводили в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,4–2,5 л/мин/м². На всех этапах операции оценивались лабораторные показатели (коагулограмма, газовый состав и биохимическое исследование крови).

Всем пациентам в ранние сроки после трансплантации сердца выполнялись коронароангиографическое исследование и эндомикардиальная биопсия.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различия между группами с нормальным распределением рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, между группами с асимметричным распределением – U-критерием Манна–Уитни. Достоверность различия между предыдущим и последующим этапом в группе рассчитывалась ранговым дисперсионным анализом Фридмана. Для сравнения частот бинарного исхода использовали хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm \sigma$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$.

Результаты исследования

В период 2011–2017 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» было выполнено 698 ТС. Возраст донора сердца за анализируемый период составил: 18–73 года ($42,5 \pm 11,6$) (табл. 1). У 209 (29,9%) возраст донора на момент выполнения ТС составил 50 лет и старше. Средний возраст в этой возрастной категории составил, соответственно, $56 \pm 4,1$ года. Частота выполнения ТС от доноров старше 50 лет в период 2011–2017 гг. составила от 4,8% (2011 г.) до 49,7% (2017 г.).

Таблица 1

Средний возраст и медиана возраста сердечного донора (2011–2017 гг.)

Показатель	Год выполнения трансплантации сердца						
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
n	41	62	103	96	103	132	161
Возраст, лет	$37,6 \pm 9,1$	$35,7 \pm 12,1$	$40,9 \pm 9,5$	$38,7 \pm 11,3$	$40,4 \pm 10,8$	$46,4 \pm 11,1$	$47,7 \pm 11,2$

Характеристика реципиентов сердца при ТС от доноров 50 лет и старше

Возраст реципиента при ТС от доноров 50 лет и старше был больше ($p < 0,0001$) по сравнению с реципиентами контрольной группой ($49,3 \pm 12,6$ против $45,3 \pm 13,4$ года, $p < 0,0001$). В исследуемой группе пациентов 37 (17,7%) из 209 реципиентов сердца были женщины, 172 (82,3%) –

мужчины, рост которых составил от 128 до 198 ($173,9 \pm 9,1$) см, вес – от 23 до 146 ($78,6 \pm 18,0$) кг, площадь поверхности тела – от 0,92 до 2,6 ($1,92 \pm 0,2$) м², индекс массы тела – от 14,04 до 38,2 ($25,8 \pm 5,0$) кг/м². Согласно классификации ожирения по индексу массы тела, недостаточность веса (ИМТ < 18,5 кг/м²) имели 14 (6,7%) реципиентов. Предожирение (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) имели 77 (36,8%) реципиентов, ожирение I степени (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) – 42 (20,0%), ожирение II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) – 5 (2,4%), ожирение III степени (ИМТ >40,0 кг/м²) – 1 (0,5%). При сравнении не выявили достоверных различий в возрасте, поле и антропометрических показателях между реципиентами основной и контрольной групп. Отметим меньший вес ($p < 0,0001$) у реципиентов контрольной группы и большую частоту ожирения I степени ($p = 0,008$) у пациентов основной группы.

Основным заболеванием, приведшим к развитию терминальной ЗСН и необходимости выполнения первичной или повторной трансплантации сердца, у 95 (45,5%) реципиентов явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 94 (45,0%) – ДКМП, у 8 (3,8%) – приобретенный порок аортального клапана, у 1 (0,5%) – рестриктивная кардиомиопатия, у 2 (0,9%) – гипертрофическая кардиомиопатия, у 2 (0,9%) перипартальная (послеродовая) кардиомиопатия, у 1 (0,5%) – аритмогенная дисплазия правого желудочка, у 1 (0,5%) – ревматизм, у 2 (0,9%) – ранняя дисфункция сердечного трансплантата, у 3 (1,4%) – хроническая дисфункция сердечного трансплантата.

У реципиентов основной группы заболеванием, вызывавшим развитие терминальной ЗСН, являлась как ДКМП, так и ИБС в равных долях, тогда как у реципиентов основной группы основной причиной ЗСН являлась ИБС.

Выраженность ХСН перед ТС у 141 (67,4%) реципиента соответствовала IIБ ст., у 68 (32,6%) – III ст., или III ($n = 134$, 64,1%) и IV ($n = 75$, 35,9%) функциональному классу по классификации NYHA.

Неотложность выполнения ТС у 118 (56,5%) соответствовала статусу 2, у 23 (11,0%) – 1В статусу, у 68 (32,5%) – 1А статусу по алгоритму UNOS (United Network of Organ Sharing, США). По неотложности ТС реципиенты основной и контрольной групп достоверно не различались.

У 5 реципиентов, ранее перенесших ТС, показанием к повторной ТС (или ретрансплантации сердца) явились: хроническая дисфункция сердечного трансплантата вследствие хронического, резистентного к медикаментозной терапии отторжения по гуморальному типу ($n = 3$) и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца ($n = 2$). Интервал между первичной и повторной ТС составил $37,2 \pm 28,3$ месяца, или 33,0 (медиана) месяца.

В основной группе 73 (34,9%) из 209 реципиентов нуждались в различных методах предтрансплантационной МПК: периферическая ВА ЭКМО

($n = 66, 31,5\%$), внутриаортальная баллонная контрпульсация ($n = 2, 0,9\%$), имплантируемая система левожелудочкового обхода ($n = 5, 2,3\%$); (АВК-н (РФ), $n = 4$, и HeartWare, $n = 1$). Продолжительность применения ВАБК перед ТС составила 1 сутки, периферической ВА ЭКМО – от 1 до 28 ($4,8 \pm 5,0$ (SD) суток).

По данным дотрансплантационного инвазивного исследования центральной гемодинамики, предтрансплантационная легочная гипертензия (систолическое давление легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт. ст.) была диагностирована в 66% ($n = 138$) наблюдений, выраженность которой у 71% ($n = 98$) соответствовала 1А степени, у 22,5% ($n = 31$) – 1Б степени, у 6,5% ($n = 9$) – 2-й степени по классификации НМИЦ ТИО. У 47,8% ($n = 66$) реципиентов до ТС уровень СДЛА составил менее 50 мм рт. ст., у 45% ($n = 62$) – от 50 до 69 мм рт. ст., у 7,2% ($n = 10$) – 69 и более мм рт. ст. У 9 (9,2%) реципиентов предтрансплантационная ЛГ была классифицирована как «пограничная» (ЛСС от 4 до 6 ед. Вуда). При функциональном тесте с ингаляционным оксидом азота (80 ppm) ЛСС, несмотря на существенное снижение ($p < 0,05$), сохранялось на уровне выше 4,0 ед. Вуда. По данным анализа сопутствующей патологии, наличие артериальной гипертензии, цереброваскулярной болезни, дисциркуляторной энцефалопатии 2-й степени / 3-й степени выявили у более 10% реципиентов сердца основной группы. По сравнению с контрольной группой доля реципиентов со следующей сопутствующей патологией была больше ($p < 0,0001$): желчнокаменная болезнь.

Характеристика сердечного донора при трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше

Мужской пол имели 73,7% ($n = 154$) доноров сердца 50 лет и старше, женский пол – 26,3% ($n = 55$). Вес донора сердца составил от 50 до 133 ($85,4 \pm 17,2$) кг при соотношении вес донора сердца / вес реципиента сердца от 0,5 до 3,2 ($1,1 \pm 0,4$). Вес донора в основной группе был достоверно больше ($p < 0,0001$) (табл. 2).

В большинстве наблюдений ($n = 133; 63,6\%$) ТС выполняли от доноров мужского пола реципиентам мужского пола. При этом в паре «донор женщина – реципиент мужчина» ($n = 41$) отсутствовало значимое различие по антропометрическим параметрам между донором и реципиентом: соотношение вес сердечного донора / вес реципиента сердца составило 1,01.

Нетравматическое повреждение головного мозга, обусловленное нарушением мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, явилось ведущей причиной развития смерти головного мозга ($n = 173; 82,7\%$). Закрытая и открытая черепно-мозговая травма привели к смерти мозга соответственно у 32 (15,1%) и 3 (1,4%) сердечных доноров. Отравление метанолом было причиной смерти головного мозга у

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика сердечного донора основной и контрольной групп

Показатель	Возраст донора (n = 698)		p
	≥50 лет (n = 209)	18–49 лет (n = 489)	
Возраст, лет	56 ± 4,1	37 ± 9	<0,0001
Пол			
Женщины, n/%	55/26,3	90/18,5	0,024
Мужчины, n/%	154/73,7	399/81,5	
Пара «донор женщина – реципиент мужчина», n/%	41/19,6	71/14,5	0,117
Вес донора, кг	85,4 ± 17,2	80 ± 14,4	<0,0001
Отношение «вес донора – вес реципиента»	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	<0,0001
Нетравматическое повреждение головного мозга у донора, n/%	173/82,7	235/48	<0,0001
Сердечно-легочная реанимация, n/%	8/3,8	19/3,9	0,859
ИВЛ, сутки	2,5 ± 1,7	2,8 ± 3,7	0,262
Нб, г/л	11,9 ± 2,9	10,7 ± 3,0	<0,0001
Общий белок, г/л	62,5 ± 12,1	59,2 ± 13,0	0,002
Натрий крови, ммоль/л	146,9 ± 11,8	149 ± 12,2	0,036
Натрий крови > 160 ммоль/л, n/%	24/11,5	59/12,1	0,928
Симпатомиметическая терапия, n/%	181/86,6	387/79,1	0,027
Норадреналин n/%	148/81,8	205/41,9	<0,0001
нг/кг/мин (макс.)	421 ± 415	443 ± 430	0,532
Допамин n/%	23/11,0	78/15,9	0,113
мкг/кг/мин (макс.)	7,9 ± 4,0	9,4 ± 9,8	0,033
Тропонин Т, пг/мл	210 ± 310	204 ± 314	0,817
КФК-МВ, нг/мл	56,1 ± 25,0	52,6 ± 33,5	0,175
Трансмиссивный атеросклероз, n/%	33/15,8	29/5,9%	<0,0001

1 (0,4%) донора и менингиома (трепанация черепа) – у 1 (0,4%) донора. Нетравматическое повреждение чаще ($p < 0,0001$) было причиной смерти головного мозга у сердечных доноров основной группы.

По полученным данным, 8 доноров (3,8%) из 209 подверглись сердечно-легочной реанимации в связи с остановкой эффективного кровообращения на догоспитальном ($n = 1$) и госпитальном ($n = 7$) периодах. Количество эпизодов сердечно-легочной реанимации (СЛР) составило соответственно 1 ($n = 6$; продолжительность от 3 до 20 мин), 2 ($n = 2$,

общая продолжительность 15 мин) и достоверно не отличалось от доли сердечных доноров в контрольной группе, перенесших СЛР (табл. 2).

Длительность пребывания в ОРИТ на момент постановки диагноза «смерть головного мозга» составила от 1 до 9 ($2,4 \pm 1,7$) суток. В 130 случаях (62,2%) этот показатель не превышал 3 суток, в 73 (34,9%) был >3 суток, в том числе у 6 (2,8%) сердечных доноров превысил 7 суток.

Данные биохимического исследования крови сердечного донора: гемоглобин 5,0–17,3 ($11,9 \pm 2,9$) г/дл, общий белок 28,4–92 ($62,5 \pm 12,1$) г/л, натрий 126–187 (146 ± 11) ммоль/л. Повышение уровня натрия до ≥ 160 ммоль/л выявили у 25 (11,9%) сердечных доноров.

При исследовании кардиоспецифических маркеров уровень тропонина Т составил от 11 до 1800 (210 ± 300) пг/мл, КФК-МВ – от 5,4 до 166,0 ($38,0 \pm 11,1$) нг/мл.

На момент постановки диагноза «смерть головного мозга» 26 (12,4%) сердечных доноров не нуждались в симпатомиметической поддержке. У 183 (87,5%) сердечных доноров для стабилизации системной гемодинамики требовалось применение кардиотонической и/или вазопрессорной поддержки ($n = 108$, 51,7%) допамином ($n = 37$, 17,7%) или комбинацией норадреналина и допамина ($n = 38$, 18,2%). На этом этапе исследования дозировка норадреналина составила от 30 до 2000 (421 ± 415) нг/кг/мин, допамина – от 1 до 28 ($7,9 \pm 4,0$) мкг/кг/мин.

Перед началом операции по изъятию донорского сердца количество сердечных доноров без симпатомиметической поддержки увеличилось с 26 (12,4%) до 54 (25,8%). У 155 (74,2%) сердечных доноров для стабилизации системной гемодинамики сохранялась потребность в применении симпатомиметических препаратов, при этом уменьшилось применение допамина ($n = 23$; 11%) и норадреналина ($n = 103$; 49,3%) и комбинации норадреналина и допамина ($n = 29$; 13,9%). На этом этапе исследования дозировка норадреналина составила от 40 до 2000 (298 ± 256) нг/кг/мин, допамина – от 2 до 10 ($3,1 \pm 2,7$) мкг/кг/мин. При анализе данных отмечена тенденция к большим значениям максимальной за время кондиционирования дозировки норадреналина в основной группе ($p < 0,0001$).

В 16 (7,6%) наблюдениях для ТС от доноров старше 50 лет использовали донорские сердца со сниженной (50% и менее) ФИЛЖ. При этом в исследуемой группе число доноров с нарушениями локальной сократимости составило 1%. У 77,5% сердечных доноров толщина межжелудочковой перегородки превысила 1,2 см, в том числе у 44,0% – 1,5 см и более. По основным параметрам эхокардиографического исследования частота встречаемости гипертрофии трансплантата, толщина МЖП и ЗС была достоверно больше в исследуемой группе ($p < 0,0001$).

По результатам 1-й посттрансплантационной коронароангиографии, выполненной на 1–2-й неделе после ТС, трансмиссивный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердечного трансплантата был

диагностирован у 33 (15,8%) реципиентов. При сравнении с контрольной группой встречаемость трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий донорского сердца в основной группе была чаще ($p < 0,0001$).

Непосредственные и отдаленные результаты трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше

У 132 (63,2%) реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 74 (35,4%) – по биатриальной методике, у 3 (1,4%) – по комбинированной методике. Продолжительность анестезиологического пособия при ТС у реципиентов основной группы составила $6,4 \pm 0,4$ ч, оперативного вмешательства – $4,2 \pm 0,4$ ч, искусственного кровообращения (ИК) – $56\text{--}310$ (131 ± 51) мин, ишемии сердечного трансплантата – $98\text{--}418$ (170 ± 53) мин. Продолжительность ишемии миокарда более 3 ч зафиксировали у 62 (29,6%) реципиентов: от 3 до 4 ч – у 45 (21,5%); от 4 до 5 ч – у 9 (4,3%); от 5 до 6 ч – у 5 (2,3%); более 6 ч – у 3 (1,4%).

Уровень гипотермии во время ИК (перфузионный период) составил $33,2 \pm 1,9$ °С. Развитие внутрисосудистого гемолиза (195 ± 76 мг%) во время ИК выявили у 57 (27,2%) реципиентов.

В 3 наблюдениях в связи с выраженной гиперволемией и сопутствующими метаболическими (метаболический ацидоз) и электролитными нарушениями (гиперкалиемия, гипонатриемия) в интраоперационном периоде использовали постоянную вено-венозную гемофильтрацию с объемом интраоперационной ультрафильтрации 2790 ± 208 мл.

На начальном этапе функционирования сердечного трансплантата для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата в 100% наблюдений требовалось применение симпатомиметических кардиотоников (допамин, добутамин и/или адреналин), а также у 102 (48,8%) – несимпатомиметического кардиотоника левосимендана. В большинстве наблюдений использовали комбинацию из двух или трех симпатомиметических кардиотоников.

У 146 (69,8%) реципиентов применение кардиотонической терапии было достаточным для стабилизации системной и центральной гемодинамики на фоне восстанавливающейся насосной функции сердечного трансплантата. У 63 (30,1%) для обеспечения адекватной системной гемодинамики потребовалось применение МПК в раннем посттрансплантационном периоде.

Для компенсации интраоперационной кровопотери – от 350 до 9000 (1924 ± 1900) мл – применили следующие компоненты трансфузионной терапии: эритроцитарную массу от 100 до 4220 (1230 ± 993) мл – у 118 (56,4%) реципиентов; свежезамороженную плазму от 200 до 8710 (2013 ± 1555) мл – у 209 (100%) реципиентов, тромбомассу (129 ± 10 мл) – у 13 (6,2%), альбумин – от 100 до 1000 (311 ± 187) мл.

При наличии соответствующих показаний активизацию пациентов (прекращение ИВЛ и перевод на самостоятельное дыхание) на операционном столе выполнили у 36 (17,2%) реципиентов через 46 ± 6 мин после окончания оперативного вмешательства. У 70 (33,4%) реципиентов ИВЛ была прекращена в интервале до 6 ч после перевода из операционной в ОРИТ, что соответствовало общепринятым критериям ранней активизации кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях ИК.

У 80 (38,3%) реципиентов ранний период после ТС протекал без клинически значимых осложнений (рис. 1). Длительность послеоперационной ИВЛ не превысила 12 ч. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила $4,8 \pm 0,4$ суток. В раннем посттрансплантационном периоде отсутствовали гемодинамические и эхокардиографические признаки значимого нарушения насосной функции сердечного трансплантата, а также гистологические и иммуногистохимические проявления клеточного и/или антитело-обусловленного отторжения сердечного трансплантата. Продолжительность госпитализации после ТС у этой категории реципиентов составила $28,6 \pm 3,8$ суток.

У 129 (61,7%) реципиентов отметили осложненное течение раннего периода после ТС, которое было связано с ранней дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей применения вспомогательного кровообращения ($n = 63$), или с другими причинами ($n = 66$).

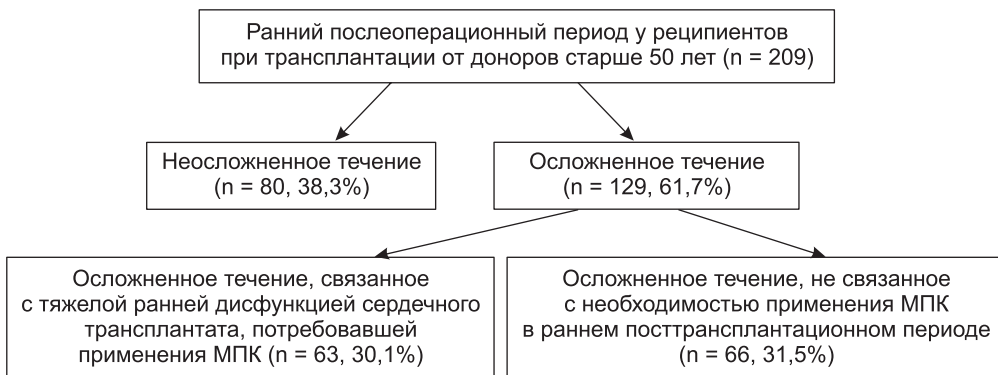


Рис. 1. Ранний послеоперационный период у реципиентов сердца при ТС от доноров старше 50 лет

У 63 (30,1%) реципиентов основной причиной осложненного раннего послеоперационного периода явилась тяжелая ранняя дисфункция сердечного трансплантата, гемодинамическими вариантами которой являлись: бивентрикулярная дисфункция ($n = 20$; 31,7%); преимущественно правожелудочковая дисфункция ($n = 34$; 53,9%); преимущественно левожелудочковая дисфункция ($n = 9$; 14,2%).

При анализе данных 42 (66,7%) из 63 пациентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО данный метод МПК продолжили использовать и в раннем посттрансплантационном периоде с целью коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных тяжелой дисфункцией сердечного трансплантата. После ТС продолжительность применения периферической ВА ЭКМО у этой категории реципиентов ($n = 42$) составила от 1 до 15 ($3,7 \pm 3$) суток.

У 21 (33,3%) из 63 реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО отсутствовали гемодинамические проявления дисфункции сердечного трансплантата, требовавшие продолжения применения МПК и в раннем посттрансплантационном периоде, и использование периферической ВА ЭКМО было прекращено непосредственно на операционном столе в течение 1 ч после окончания операции.

По полученным данным, у 22 реципиентов ВА ЭКМО была использована только в раннем послеоперационном периоде с целью коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных тяжелой дисфункцией сердечного трансплантата. В 4 наблюдениях первоначально была использована центральная методика канюляции, в 18 – периферическая канюляция через бедренные сосуды. В 12 из 22 наблюдений периферическую канюляцию и начало ВА ЭКМО выполнили на этапе параллельного ИК, при невозможности его прекращения. В 10 наблюдениях ИК удалось прекратить, но в связи с прогрессирующими расстройствами системной гемодинамики канюляцию бедренных сосудов и начало ВА ЭКМО осуществили после окончания оперативного вмешательства непосредственно в условиях операционной. Продолжительность применения ВА ЭКМО у этих реципиентов составила от 3 до 14 ($3,7 \pm 3$) суток.

Осложнения раннего посттрансплантационного периода

По данным исследования, у 66 (31,5%) реципиентов осложнения, возникшие непосредственно после ТС, напрямую не были связаны с характером восстановления начальной функции сердечного трансплантата. Госпитальные осложнения, не связанные с дисфункцией трансплантационного сердца неиммунологического и иммунологического генеза, развились у 66 (31,5%) реципиентов и были обусловлены разной степенью выраженности синдромом полиорганной недостаточности, ведущим компонентом которого явились: преимущественно почечная дисфункция ($n = 60$; 90,9%), почечно-печеночная дисфункция ($n = 3$; 4,5%), инфекционные осложнения (бактериальная пневмония, $n = 37$; 56,0%), дисциркуляторная энцефалопатия ($n = 36$; 54,5%). Наибольшая выраженность полиорганных нарушений соответствовала $8,8 \pm 0,6$ балла по шкале SOFA.

Значимые клинико-лабораторные проявления острого клеточного (степень 3R) и антителообусловленного (степень pAMR 2) отторжения сер-

дечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде были диагностированы соответственно в 6 (2,8%) и 8 (3,8%) наблюдениях. Своевременно начатое патогенетическое антикризовое лечение отторжения сердечного трансплантата позволило предупредить тяжелую иммунологически обусловленную дисфункцию сердечного трансплантата и добиться разрешения реакции отторжения трансплантированного сердца.

По данным исследования, 120 (57,4%) из 209 реципиентов нуждались во временной электрокардиостимуляции (ЭКС) во время посттрансплантационного лечения в условиях ОРИТ. Применение временной ЭКС у 44 (36,6%) из 120 было продолжено после перевода из ОРИТ в кардиохирургическое отделение. В связи с сохраняющейся брадиаритмией у 24 (25,0%) из 120 пациентов, нуждающихся во временной ЭКС, или у 32 (15,3%) из 209, произвели имплантацию постоянного электрокардиостимулятора.

Заместительную почечную терапию применили у 90 (31,0%) реципиентов. Показания к началу проведения ЗПТ возникли на 1–5-е (1,2 ± 1,6) послеоперационные сутки. Во всех наблюдениях (n = 90) постоянная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ) была начальным методом ЗПТ. Усредненные параметры проведения ПВВГФ: экстракорпоральный кровоток – 204 ± 11 мл/мин, объемная скорость введения замещающего раствора – 36,4 ± 3,7 мл/кг/ч. Продолжительность ПВВГФ составила от 2 до 13 (5,6 ± 3,3) суток. Продолжительность ПВВГФ в 69 (76,6%) из 90 наблюдений превысила 4 суток. У 54 (60,0%) из 90 реципиентов проведения ПВВГФ было достаточно для достижения стойкой компенсации метаболических, электролитных и других расстройств послеоперационного гомеостаза и разрешения почечной дисфункции. В связи с сохраняющейся почечной дисфункцией у 22 (24,4%) из 90 реципиентов потребовалось продолжение ЗПТ методом программной интермиттирующей гемодиализации (ГДФ-in online). Первый сеанс интермиттирующей ЗПТ осуществили на 4–14-е (8,6 ± 2,4) сутки от начала ЗПТ. У 16 из 22 реципиентов с интермиттирующей ЗПТ экскреторная и секреторная функция почек постепенно восстановилась полностью. У 6 реципиентов сформировалась хроническая почечная недостаточность с необходимостью применения программного гемодиализа и в постгоспитальном периоде.

В госпитальном периоде умерли 28 (13,3%) из 209 реципиентов, которым выполнили ТС от доноров старше 50 лет. Смерть 23 (11,0%) реципиентов была связана с тяжелой ранней дисфункцией сердечного трансплантата и необходимостью применения МПК и 5 (2,3%) с СПОН и сепсисом.

При сравнительном анализе (табл. 3) выявили, что в когорте умерших (n = 28) реципиенты имели более тяжелый предтрансплантационный ста-

Таблица 3

Периоперационные параметры в группах выживших и умерших реципиентов в госпитальном периоде при трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше

Показатель	Выжившие (n = 181)	Умершие (n = 28)	P
Ишемия миокарда	170 ± 55	170,6 ± 49,5	0,971
ИК, мин	126 ± 47	158 ± 73	0,002
Допамин (макс.), мкг/кг/мин	6,4 ± 3,1	6,8 ± 3,1	0,526
Добутамин (макс.), мкг/кг/мин	4,8 ± 1,6	4,5 ± 2,2	0,383
Адреналин (макс), нг/кг/мин	58,7 ± 24,4	59,6 ± 23,7	0,856
МПК для коррекции ранней дисфункции сердечного трансплантата, n/%	40/22	23/82,1	<0,0001
Интраоперационный гемолиз, n/%	44/24	10/36	0,293
Интраоперационный гемолиз, мг%	188 ± 64,8	218 ± 59,4	0,022
Периоперационная кровопотеря, мл	1507 ± 450	3102 ± 530	<0,0001
Свежезамороженная плазма, мл	1804 ± 635	2755 ± 950	<0,0001
Эритроцитарная масса, мл	1008 ± 853	1880 ± 970	<0,0001
Заместительная почечная терапия, n/%	61 (33,7)	13 (46,4)	0,272
Альбуминовый диализ, n/%	0/0	0/0	–
Лейкоциты (max), ×10 ⁹ /л	19,0 ± 8,9	21,1 ± 5,9	0,216
Тромбоциты (min), 10 ⁹ /л	84,5 ± 42,0	32,8 ± 21,2	<0,0001
Hb (min), г/дл	8,2 ± 2,3	7,5 ± 1,8	0,131
Общий белок (min), г/л	63,7 ± 5,3	60,2 ± 6,9	0,002
Мочевина (max), ммоль/л	15,3 ± 6,3	18,8 ± 7,1	0,008
Креатинин (max), мкмоль/л	151,8 ± 82,0	141,9 ± 53,4	0,537
О. билирубин (max), мкмоль/л	63,1 ± 48,0	171,9 ± 120,0	<0,0001
АЛТ (max), Ед./л	139,8 ± 60,0	947,1 ± 80,0	<0,0001
АСТ (max), Ед./л	227,2 ± 62,0	1596,0 ± 96,0	<0,0001
МНО (max)	1,45 ± 0,2	1,8 ± 0,3	<0,0001
SOFA (max), балл	7,8 ± 2,8	13,8 ± 5,4	<0,0001

Примечание. АСТ – аспартат-аминотрансфераза; АЛТ – аланин-аминотрансфераза; SOFA – sequential organ failure assessment score.

тус: большую частоту ранее выполненных операций на грудной клетке ($p < 0,0001$) и большую частоту использования предтрансплантационного ВА ЭКМО ($p < 0,0001$). По данным предтрансплантационного лабораторного обследования, у данной категории реципиентов уровень общего билирубина был выше.

Параметры сердечного донора в группах выживших и умерших в госпитальном периоде реципиентов при трансплантации сердца от доноров старше 50 лет достоверно не отличались.

В группе умерших пациентов частота применения МПК была больше, и как следствие этого, больший объем кровопотери и переливания компонентов крови. В раннем послеоперационном периоде наблюдалась тромбоцитопения, а уровень креатинина и печеночных ферментов был достоверно выше.

Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ выживших пациентов составила от 4 до 16 ($8,0 \pm 0,2$) суток, посттрансплантационного госпитального периода – 34 ± 4 суток.

У реципиентов исследуемой группы чаще ($p < 0,05$) применяли МПК методом ВА ЭКМО (табл. 4). Интраоперационная кровопотеря была больше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, что привело к более ($p < 0,05$) выраженным проявлениям печеночной дисфункции. Госпитальная летальность по сравнению с контрольной группой была досто-

Таблица 4

Периоперационные параметры основной (n = 209) и контрольной групп (n = 489)

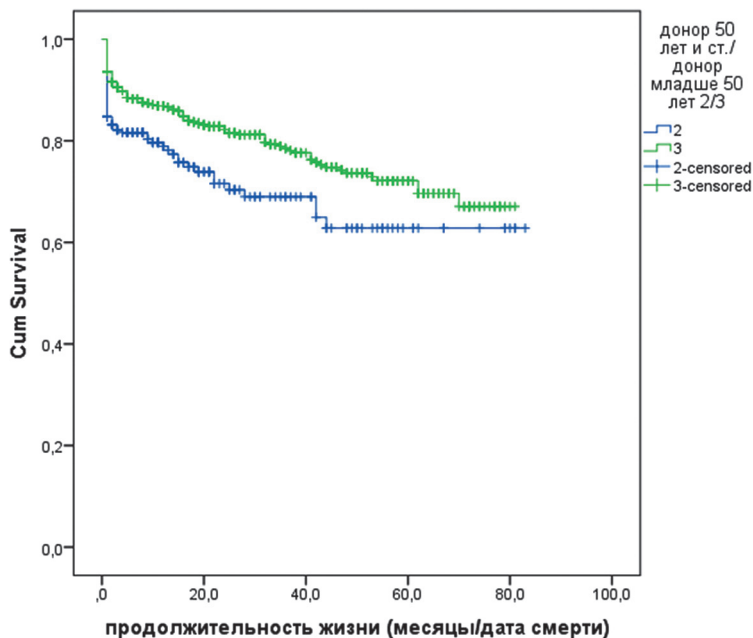
Показатель	Возраст донора		p value
	50 лет и более (n = 209)	менее 50 лет (n = 489)	
1	2	3	4
Ишемия миокарда	170,1 ± 53,7	169,2 ± 59,0	0,850
ИК, мин	131,4 ± 51,8	126,8 ± 43,1	0,225
Допамин (макс.), мкг/кг/мин	6,7 ± 2,9	6,6 ± 3,3	0,704
Добутамин (макс.), мкг/кг/мин	4,7 ± 1,8	4,6 ± 1,6	0,467
Адреналин (макс), нг/кг/мин	55,4 ± 27,2	61,7 ± 30,0	0,009
МПК для коррекции ранней дисфункции сердечного трансплантата, n/%	63/30,1	100/20,4	0,007
– первичная ВА ЭКМО после ТС	21/10,0	49/10,0	0,899
– продолженная (более 2 суток) предтрансплантационная ВА ЭКМО	42/20,0	51/10,4	<0,0001
– продолженная ВА ЭКМО/ предтрансплантационная ВА ЭКМО	42/64 (65,0%)	51/114 (44,7%)	
Интраоперационный гемолиз, мг%	195 ± 76	183 ± 70	0,044
Периоперационная кровопотеря, мл	1924 ± 1996	1725 ± 2264	0,271
Свежезамороженная плазма, мл	2013 ± 650	1773 ± 676	<0,0001
Эритроцитарная масса, мл	1230 ± 993	1298 ± 660	0,289
Рестернотомия	24/11,4	48/9,8	0,598
Активизация на операционном столе, n/%	36/17,9	130/26,5	0,083
Послеоперационная ИВЛ, ч (выжившие)	28,9 ± 42,0	42,0 ± 52,0	0,001

1	2	3	4
Заместительная почечная терапия:			
НВВГФ, n/%	90/31,0	188/38,4	0,291
Начало НВВГФ, п/о сутки	1,2 ± 1,0	1,4 ± 0,8	0,005
Продолжительность НВВГФ, сутки	5,6 ± 3,8	5,2 ± 4,0	0,220
ГДФ, n/%	18/8,6	60/12,2	0,203
Начало ГДФ, п/о сутки	8,8 ± 4,2	6,2 ± 4,2	<0,0001
Формирование ХПН, n/%	6/1,2	9/2,4	0,565
Лейкоциты (max), ×10 ⁹ /л	19,3 ± 8,6	19,1 ± 5,9	0,723
Тромбоциты (min), 10 ⁹ /л	77,8 ± 45,0	80,6 ± 39,2	0,409
Hb (min), г/дл	8,1 ± 2,1	8,4 ± 1,8	0,056
Общий белок (min), г/л	63,2 ± 5,6	64,1 ± 5,2	0,041
Мочевина (max), ммоль/л	15,7 ± 6,5	15,9 ± 7,9	0,747
Креатинин (max), мкмоль/л	150,5 ± 79,3	155,9 ± 94,0	0,467
О. билирубин (max), мкмоль/л	77,1 ± 37,0	65,2 ± 39,0	<0,0001
АЛТ (max), Ед./л	243,8 ± 120,0	98,3 ± 100,0	<0,0001
АСТ (max), Ед./л	403,5 ± 320,0	201,0 ± 110,0	<0,0001
МНО (max)	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	<0,0001
ПКТ, пг/мл (max)	2,8 ± 3,3	2,3 ± 1,5	0,006
SOFA (max), балл	7,7 ± 2,4	7,4 ± 3,2	0,224
ОРИТ, сутки (выжившие реципиенты)	7,3 ± 5,2	7,2 ± 4,1	0,786
Госпитальный посттрансплантационный период (выжившие реципиенты), сутки	34,2 ± 4,2	27,9 ± 5,5	<0,0001
Госпитальная летальность, n/%	28/13,3	38/7,8	0,029

верно выше (13,3% против 7,8%, $p = 0,029$). Выживаемость реципиентов при ТС от доноров 50 лет и старше уступала аналогичному показателю у реципиентов при ТС от доноров моложе 50 лет на 5,5% (абсолютное значение). Среднесрочная и отдаленная выживаемость реципиентов при ТС от доноров 50 лет и старше была ниже ($p = 0,006$), чем при ТС от доноров младше 50 лет (рис. 2).

Выводы

1. В условиях возросшей потребности использование сердец от доноров 50 лет и старше является реальным путем увеличения количества трансплантации сердца, прежде всего у пациентов, нуждающихся в ее неотложном выполнении. Частота выполнения трансплантаций от доноров 50 лет и старше составила 29,9%. За анализируемый



Сводка обработки наблюдений

Донор 50 лет и ст./ донор младше 50 лет 2/3	Итого N	N случаев	Цензурированные	
			N	Процент
2	209	55	154	73,7%
3	489	104	385	78,7%
Overall	698	159	539	77,2%

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	7,537	1	,006

Рис. 2. Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов сердца основной (ТС от доноров 50 лет и старше) и контрольной (ТС от доноров младше 50 лет) групп

- 7-летний период (2011–2017 гг.) ежегодное количество трансплантаций от доноров 50 лет и старше возросло с 4,8 до 49,7%.
- Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше выполнялась более старшим по возрасту реципиентам ($49,3 \pm 12,1$ года против $45,3 \pm 13,4$ года, $p < 0,0001$), чаще с временной предтрансплантационной механической поддержкой кровообращения (34,9% против 25,1%, $p = 0,011$). Частота предтрансплантационного применения

периферической ВА ЭКМО была больше у реципиентов, у которых выполнили трансплантацию сердца от доноров 50 лет и старше (31,1% против 23,7%, $p = 0,046$).

3. Причиной смерти доноров сердца 50 лет и старше чаще было нетравматическое повреждение головного мозга (82,7% против 48,8%, $p < 0,0001$). Доля доноров женского пола была больше у доноров 50 лет и старше (26,3% против 18,5%, $p = 0,024$). Доноры 50 лет и старше чаще имели гипертрофию левого желудочка 1,5 см и более (44,0% против 2,0%, $p < 0,0001$) и прижизненно развившийся (трансмиссивный) стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, потребовавший выполнения стентирования в посттрансплантационном периоде (15,8% против 5,9%, $p < 0,0001$).
4. При трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше у 61,2% реципиентов ранний посттрансплантационный период имел осложненное течение. Частота возникновения тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей механической поддержки кровообращения, была больше (30,1% против 20,4%, $p = 0,007$) у реципиентов после трансплантации сердца от доноров 50 лет и старше, так же как и госпитальная летальность (13,3% против 7,8%, $p = 0,029$).

Практические рекомендации

1. Использование сердец от доноров 50 лет и старше является реальным путем увеличения количества трансплантаций сердца.
2. Трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше целесообразна у реципиентов старших возрастных групп и/или нуждающихся в неотложном ее выполнении.
3. Доля доноров женского пола существенно выше среди доноров 50 лет и старше, что необходимо учитывать при подборе пары «донор сердца – реципиент сердца».
4. Около половины доноров 50 лет и старше имеют гипертрофию левого желудочка 1,5 см и более, что следует учитывать при кондиционировании, выполнении фармакохолодовой консервации и восстановлении насосной функции сердечного трансплантата.
5. Так как трансплантация сердца от доноров 50 лет и старше выполняется реципиентам с более тяжелым предтрансплантационным статусом, включая высокую частоту применения временной механической поддержки кровообращения методом периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации, ожидается отягощенное течение раннего посттрансплантационного периода из-за большей частоты развития ранней дисфункции сер-

дечного трансплантата и потребности в посттрансплантационной механической поддержке кровообращения.

6. Учитывая, что приблизительно у каждого десятого сердечного трансплантата от доноров 50 лет и старше имеется трансмиссивный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, показано выполнение коронароангиографии в ранние сроки после трансплантации сердца.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Слободяник В.В., Захаревич В.М., Еремеева О.А., Масютин С.А.* Чрескожное трансфemorальное дренирование левого предсердия как метод объемной разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 70–83.
2. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Мебония Н.З., Масютин С.А. и др.* Анестезия и интенсивная терапия при трансплантации сердца у возрастных реципиентов. // *Двадцать первый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Приложение.* Москва, 22–25 ноября 2015 г. – Т. 16. – № 6. – С. 154.
3. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Алиев Э.З., Масютин С.А. и др.* Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 56–65.
4. *Готье С.В., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Масютин С.А. и др.* Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 16–25.
5. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Колоскова Н.Н., Масютин С.А. и др.* Трансплантация сердца от доноров старших возрастных групп // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 89–102.
6. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ухренков С.Г., Масютин С.А. и др.* Периоперационный период при трансплантации сердца от доноров со смертью мозга на фоне отравления метанолом // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 41–46.
7. *Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Хатуцкий В.М., Колоскова Н.Н., Тюняева И.Ю., Пчельников В.В., Устин С.Ю., Масютин С.А. и др.* Опыт трансплантации сердца от доноров с фракцией изгнания левого желудочка менее 40% // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 29–36.

Список сокращений

ВА ЭКМО	– вено-артериальная мембранная оксигенация
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИМТ	– индекс массы тела
ЛГ	– легочная гипертензия
МПК	– механическая поддержка кровообращения
ПВВГФ	– постоянная вено-венозная гемофильтрация
СДЛА	– систолическое давление легочной артерии
СЛР	– сердечно-легочная реанимация
ТС	– трансплантация сердца
ФИЛЖ	– фракция изгнания левого желудочка
ЭКС	– электрокардиостимуляция
ЭхоКГ	– эхокардиография
ISHLT	– Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation)
NYHA	– функциональная классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов хронической сердечной недостаточности (New York Heart Association Functional Classification)
UNOS	– Объединенная сеть распределения органов (United Network for Organ Sharing)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

Мебония Н.З., Попцов В.Н.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ортопическая трансплантация сердца (ОТС) в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения больных с приобретенными или врожденными заболеваниями сердца, сопровождающимися развитием необратимой тяжелой сердечной недостаточности (СН) [Готье, Попцов, 2015; Шумаков, 2006; Deng, 2002; Massad, 2004]. Однако имеющийся дефицит донорских органов ограничивает выполнение трансплантации сердца (ТС). Нехватка донорских органов также ставит под сомнение целесообразность выполнения ТС, как и других жизненно важных органов (почка, печень, легкие), возрастным пациентам из-за угрозы более частого развития тяжелых осложнений как в ранние, так и отдаленные сроки после операции [Solomon et al., 2004].

Среди больных старшего возраста увеличивается доля пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, что делает ТС операцией повышенного периоперационного риска с непредсказуемым исходом [Costanzo et al., 2010]. Возрастные физиологические изменения, влияющие на реакцию организма на операционный стресс, искусственное кровообращение и другие факторы, способствуют развитию периоперационных осложнений [Crespo-Leiro et al., 2010]. Выполнение кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у возрастных пациентов сопряжено с повышенным риском неврологических, респираторных, инфекционных осложнений, почечной дисфункции/недостаточности, периоперационной кровопотери, большей потребностью в трансфузионной терапии и выполнении повторных оперативных вмешательств (рестернотомий), необходимостью продленной искусственной вентиляции легких, применения методов экстракорпоральной гемокоррекции и т. п. [Luckraz et al., 2005; Cheng et al., 2003].

Выполнение ТС пациентам старше 60–65 и даже 70 лет является предметом научной полемики среди приверженцев и противников подобной

лечебной практики, которая приобрела социально-политическое значение [Abecassis et al., 2012; Alshirbini et al., 2017].

Несмотря на возможные осложнения и трудности, многие трансплантационные центры выполняют операции пациентам 60 лет и старше с показателями выживаемости, не уступающими результатам трансплантации у реципиентов более молодого возраста [Bruschi, Colombo, 2013]. Более того, возрастные особенности иммунной системы реципиентов старших возрастов позволяют минимизировать потребность в иммуносупрессивной терапии и снизить частоту и выраженность обусловленных ею побочных эффектов [Borkon et al., 1999]. Выживаемость после трансплантации в течение 7–10 лет реципиентов, чей возраст на момент выполнения операции составлял 70 лет и старше, считается приемлемой с учетом средней продолжительности жизни населения высокоразвитых стран и периода дожития пациентов с застойной СН [Daneshvar et al., 2011].

С улучшением показателей краткосрочной и долгосрочной выживаемости после трансплантации критерии отбора реципиентов, в том числе и возраст, постепенно были либерализованы в программах пересадки сердца многих трансплантационных центров [Готье, Попцов, 2014; Abecassis et al., 2012]. При этом особо оговаривается, что ТС возрастным пациентам требует взвешенного подхода к отбору кандидатов на операцию и составлению пары «донор–реципиент», более тщательной предтрансплантационной подготовки и тактики периоперационного ведения из-за возможного риска различных осложнений [Kilic et al., 2012]. Отдельные трансплантационные центры предлагают алгоритмы и протоколы отбора пациентов, подготовки и выполнения ТС, а также последующего посттрансплантационного ведения реципиентов старших возрастов [Deng, 2002; Shiba et al., 2003]. С целью недопущения конкуренции за донорский орган среди потенциальных реципиентов разных возрастных категорий была разработана система «альтернативного листа ожидания», предполагающая использование сердец от возрастных доноров (старше 55 лет) или от доноров с другими расширенными критериями для более возрастных пациентов [Tehrani et al., 2014].

Данное исследование, основанное на опыте последних лет по ТС в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, предполагает анализ результатов трансплантации сердца у пациентов 60 лет и старше и выявление особенностей отбора, предоперационной подготовки, подбора пары «донор–реципиент», послеоперационного течения, изучение ранних и отдаленных посттрансплантационных осложнений после ТС.

Цель исследования

Определить особенности, обосновать возможность и эффективность трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ результатов предтрансплантационного клинического, лабораторного и инструментального обследования реципиентов сердца 60 лет и старше и моложе 60 лет.
2. Провести сравнительный анализ результатов лабораторного и инструментального обследования доноров сердца, трансплантированного реципиентам 60 лет и старше и моложе 60 лет.
3. Оценить необходимость выполнения трансплантации сердца по экстренным показаниям и потребность в предтрансплантационной механической поддержке кровообращения у реципиентов 60 лет и старше.
4. Определить частоту и характер осложнений раннего посттрансплантационного периода у реципиентов 60 лет и старше.
5. Провести сравнительный анализ выживаемости реципиентов 60 лет и старше в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца.

Научная новизна

Получены новые данные о предтрансплантационном клиническом состоянии реципиентов сердца 60 лет и старше, потребность и неотложность выполнения им трансплантации сердца.

Определен характер сопутствующей патологии у данной категории реципиентов и его влияние на формирование стратегии предтрансплантационного ведения, включая применение методов временной механической поддержки кровообращения, подбор подходящего донорского сердца и выбор оптимального медикаментозного лечения.

Впервые проведен анализ результатов лабораторного и инструментального обследования посмертных доноров, чьи сердца были трансплантированы реципиентам 60 лет и старше.

Впервые определены факторы риска летального исхода; частота развития и характер осложнений в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца; частота развития ранней дисфункции сердечного трансплантата и потребности в посттрансплантационной механической поддержке кровообращения у реципиентов 60 лет и старше.

Практическая значимость

Показана высокая клиническая эффективность трансплантации сердца как метода лечения терминальной застойной сердечной недостаточности у реципиентов 60 лет и старше.

Проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов трансплантации сердца, выполненной реципиентам разных возрастных категорий. Продемонстрирована возможность успешного выполнения трансплантации сердца реципиентам пожилого возраста с результатами отдаленной выживаемости, сопоставимыми с результатами у реципиентов моложе 60 лет.

Установлена потребность в механической поддержке кровообращения в периоперационном периоде, а также факторы неблагоприятного исхода у реципиентов сердца 60 лет и старше. Выявлено, что доноры сердца старшего возраста повышают риск трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий.

Предложенные подходы повышают доступность трансплантации сердца и способствуют улучшению лечения пациентов пожилого возраста с терминальной застойной сердечной недостаточностью.

Положения, выносимые на защиту

Реципиенты сердца в возрасте 60 лет и старше отличаются от более молодых реципиентов высокой частотой развития застойной сердечной недостаточности вследствие осложненного течения ишемической болезни сердца, большей частотой перенесенного оперативного вмешательства sternотомным доступом, высоким уровнем легочной гипертензии.

Выполнение трансплантации сердца реципиентам 60 лет и старше сопряжено с большей необходимостью использования механической поддержки кровообращения на предтрансплантационном этапе, большей частотой почечной дисфункции и неврологических осложнений.

Результаты отдаленной выживаемости реципиентов пожилого возраста сопоставимы с результатами трансплантации сердца у реципиентов моложе 60 лет: уровень госпитальной, 1-, 3- и 5-летней выживаемости реципиентов, которым выполнена трансплантация сердца в возрасте 60 лет и старше, не отличается от таковых при трансплантации сердца реципиентам моложе 60 лет.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы инструментальные и лабораторные методы исследований и методы статистической обработки полученных данных.

Степень достоверности и апробация

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обоснована объемом выборки: 476 реципиентов сердца, из них 98 реципиентов сердца в возрасте 60 лет и старше и 378 – моложе 60 лет. Применены современные методы статистической обработки данных. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.) (регистрационный номер АААА-Ф15-115120850108-6).

Апробация работы состоялась 5 июля 2018 года на совместном заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва, 27–29 июня 2016 г., на XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов ФГБУ «Национальный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 22–25 ноября 2015 г.

Внедрение в практику

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику отделения кардиологии и отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), в отделение неотложной коронарной хирургии и в отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов 1-го лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК РФ.

Содержание работы.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование были включены 476 реципиентов сердца, которым в период 01.01.2011 г. – 31.12.2017 г. выполнена трансплантация сердца. Возраст 98 реципиентов (основная группа) на момент выполнения ТС составил 60 лет и старше (7 из них в возрасте 70 лет и старше) что составляет 14,1% от общего количества ТС ($n = 696$), и 378 реципиентов (контрольная группа) в возрасте 40–59 лет, 54,3% от общего количества ТС.

Основным заболеванием, приведшим к развитию терминальной ЗСН и необходимости выполнения первичной или повторной трансплантации сердца, в основной группе явились: ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 65 (66,3%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) у 27 (27,6%), у 5 (5,1%) – хроническая дисфункция сердечного трансплантата, у 2 (2,0%) – гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), у 1 (1,0%) – аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ). В контрольной группе: ИБС – у 160 реципиентов (42,4%), ДКМП – 205 (54,2%), РКМП – 2 (0,55), АДПЖ – 1 (0,3%), дисфункция трансплантата – у 5 (1,3%).

Выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации В.Х. Василенко и И.Д. Стражеско на момент включения в лист ожидания ТС соответствовала у 69 (70,4%) реципиентов IIБ стадии, у 29 (29,6%) – III ст. Тяжесть ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) соответствовала у 76 (77,6%) реципиентов функциональному классу (ФК) 3 и у 22 (22,4%) – ФК4. В контрольной группе ХСН соответствовала IIА–Б ст. у 140 (37,1%) реципиентов, III ст. – 238 (62,9%).

Неотложность выполнения ТС у 54 (55,1%) пациентов соответствовала 2-му статусу, у 20 (20,4%) – 1В статусу, у 24 (24,5%) – 1А статусу по алгоритму UNOS (United Network of Organ Sharing, США). По неотложности ТС реципиенты основной и контрольной группы достоверно не различались.

Все пациенты были обследованы по программе потенциального реципиента с целью определения показаний, исключения абсолютных и относительных противопоказаний к ТС и были внесены в лист ожидания. Вы-

полнялось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное предтрансплантационное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ, коронароангиография, перфузионная томосцинтиграфия миокарда, катетеризация правых отделов сердца, лабораторные исследования и др.), направленное на определение выраженности расстройств системной и центральной гемодинамики, наличия и выраженности органных нарушений, а также наличия и выраженности сопутствующей патологии инфекционного и неинфекционного генеза. Выраженность предтрансплантационной ЛГ оценивали в соответствии с классификацией, разработанной в НИИТиЮ [Шумаков и соавт., 1998].

При быстро прогрессирующей ЗСН, выраженность которой соответствовала I или II уровню по классификации INTERMACS, применяли временную механическую поддержку кровообращения (МПК). Использовались следующие методы: внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО). Для проведения ВА ЭКМО использовали аппараты (консоли) экстракорпорального кровообращения: Medtronic Bio-Console 560 (изготовитель Medtronic); RotaFlow Console (изготовитель Maquet) и Cardiohelp-i (изготовитель Maquet).

Во всех наблюдениях для ТС использовали сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга. Возраст сердечного донора в основной группе составил от 19 до 64 лет ($46,9 \pm 10,9$ (медиана 48,0) лет). В 20,4% ($n = 40$) наблюдений возраст донора сердца составил менее 40 лет, в 55,1% ($n = 54$) – 40–54 года, в 24,5% ($n = 24$) – 55 лет и более, включая 10 (10,2%) доноров сердца в возрасте 60 лет и старше. В контрольной группе возраст доноров от 19 до 55 лет, в среднем 44,5 года.

К мужскому полу относились 71,4% ($n = 70$) доноров сердца, к женскому – 28,6% ($n = 28$) в основной группе, тогда как в контрольной группе доноры женского пола составляют 21,4% ($n = 81$), мужского пола – 78,6% ($n = 297$).

Консервацию сердечного трансплантата осуществляли методом фармакохолодовой кардиopleгии раствором Bretschneider-НТК (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, «Кустодиол» 3000 мл), вводимым в корень аорты после наложения аортального зажима.

У 62 (63,3%) реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 31 (31,6%) – по биатриальной методике, у 5 (5,1%) – по комбинированной методике.

Все пациенты основной и контрольной группы были оперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии. Для проведения искусственного кровообращения (ИК) использовали аппараты ИК Stockert (фирма Stockert Ins., Германия). Перфузию проводили 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. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппа-

ратом Kion (SiemensElema AB, Швеция) с FiO_2 0,4–0,9, до $8,5 \pm 0,3$ мл/кг и уровнем положительного давления конца выдоха (ПДКВ) 3–5 см вод. ст.

Для мониторинга гемодинамики использовали модульную мониторинговую систему Agilent M1167A (Phillips). Производили определение клеточного состава крови, коагулограммы и биохимическое исследование крови. Оценивали функциональную способность трансплантата.

Диагноз острого повреждения почек (ОПП) устанавливали в соответствии с критериями AKIN (Acute Kidney Injury Network) (2007 г.) По необходимости непрерывную заместительную почечную терапию (ЗПТ) проводили методом постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВ-ВГФ) или постоянной вено-венозной гемодиализации (ПВВДФ), которые проводили на аппарате Multifiltrate, гемодиализаторах FX60 и FX80 (Fresenius Medical Care, Германия). Использовали замещающий раствор Duosol (B. Braun Melsungen AG, Германия) на основе бикарбоната следующего состава: Na^+ 140, K^+ 2,0–4,0, Ca^{++} 1,5, Mg^{++} 0,5, Cl^- 111, HCO_3^- 35, глюкоза 5,5 ммоль/л, теоретическая осмолярность 296 мосм/л.

Интермиттирующую ЗПТ проводили в режиме гемодиализации (ГДФ-online) на тех же аппаратах. Использовалась диализирующая жидкость с повышенным содержанием кальция – 1,75 ммоль/л и с добавлением глюкозы – 10,0 ммоль/л. Концентрация калия (2,0–4,0 ммоль/л) подбиралась индивидуально. Стандартная концентрация натрия составляла 138–142 ммоль/л.

Для своевременной диагностики синдрома полиорганной недостаточности и эффективности терапии в посттрансплантационном периоде использовали шкалу SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [Czobor et al., 2016].

Для определения степени поражения при болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) применяли классификацию, предложенную S.Z. Gao и соавт. в 1988 г. [Gao et al., 1988].

Первую эндомикардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли на 5–7-й день после трансплантации, далее в течение первого года – каждые три месяца; в последующем 1 раз в год, либо в случае ухудшения клинического состояния.

Острое клеточное отторжение определяли (0R, 1R, 2R и 3R степень) в соответствии со стандартизированной морфологической классификацией ISHLT от 2004 г.

Иммуногистохимическую степень (pAMR 0, pAMR 1 (H^+), pAMR 1 (I^+), pAMR 2, pAMR 3) антителообусловленного (гуморального) отторжения трансплантата оценивали в соответствии с классификацией ISHLT от 2013 г.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различия между группами с нормальным

распределением рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, между группами с асимметричным распределением – U-критерием Манна–Уитни. Достоверность различия между предыдущим и последующим этапом в группе рассчитывалась ранговым дисперсионным анализом Фридмана. Для сравнения частот бинарного исхода использовали хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm \sigma$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$.

Результаты исследования

Частота выполнения ТС реципиентам 60 лет и старше менялась от 6,3% в 2012 г. до 25,2% в 2013 г.

По сравнению с контрольной группой у реципиентов 60 лет и старше заболеванием, вызывавшим развитие терминальной ЗСН, являлась не ДКМП, а ИБС ($p < 0,0001$).

У 5 реципиентов, ранее перенесших ТС, показанием к ретрансплантации сердца явились: хроническая дисфункция сердечного трансплантата вследствие хронического, резистентного к медикаментозной терапии отторжения по гуморальному типу ($n = 3$) и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца ($n = 2$). Интервал между первичной и повторной ТС 33,0 месяца (медиана).

В связи с наличием нарушений ритма сердца до ТС применялись следующие виды электрофизиологических методов лечения: предсердно-желудочковые ЭКС, ЭКС с функцией кардиовертер-дефибриллятора, трехкамерные ЭКС с кардиоренсинхронизирующей терапией. Доля реципиентов сердца, у которых применили один из методов электрофизиологического лечения ХСН, была больше в основной группе, 25,5% против 15,9%.

Несмотря на то что по частоте применения отдельных видов предтрансплантационной МПК реципиенты основной и контрольной групп не различались, суммарная доля реципиентов с предтрансплантационной МПК в основной группе была достоверно больше, 26,5% против 15,9%.

По данным дотрансплантационного инвазивного исследования центральной гемодинамики, легочная гипертензия (систолическое давление легочной артерии (СДЛА) >35 мм рт. ст.) была диагностирована в 100% наблюдений.

Функциональное состояние ЛЖ по величине ФИ, степени митральной и трикуспидальной недостаточности было достоверно хуже в основной группе ($p < 0,05$).

Доля реципиентов сердца с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на открытой грудной клетке (стернотомия) в основной

группе была больше (Хи-квадрат = 8,838), чем в контрольной группе – соответственно 18 (18,4%) против 29 (7,7%).

Трое (3,1%) из 98 реципиентов основной группы перенесли оперативные вмешательства в связи с онкологической патологией: удаление опухоли головного мозга с последующей лучевой терапией ($n = 2$; 2,0%), резекция прямой кишки ($n = 1$; 1,0%).

По сравнению с контрольной группой доля реципиентов со следующей сопутствующей патологией была больше ($p < 0,05$): артериальная гипертензия 2–3-й степени; цереброваскулярная болезнь; перенесенное ранее ОНМК; дисциркуляторная энцефалопатия 2–3-й степени; мультифокальный атеросклероз; атеросклероз брахицефальных артерий со стенозом сонных артерий $>50\%$; облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; подагра; желчнокаменная болезнь; ранее перенесенное онкологическое заболевание (табл. 1).

В 68,4% наблюдений ($n = 67$) ТС выполняли от доноров мужского пола реципиентам мужского пола. При этом в паре «донор женщина – реципиент мужчина» ($n = 21$) отсутствовало значимое различие по антропометрическим параметрам между донором и реципиентом: соотношение вес донора сердца / вес реципиента сердца составило 1,01.

Средний возраст и медиана возраста донора сердца были больше ($p < 0,05$) в основной группе. Нетравматическое повреждение головного мозга чаще ($p < 0,05$) было причиной смерти мозга у доноров сердца основной группы. Встречаемость трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий донорского сердца также была выше ($p < 0,05$) в основной группе. Отмечена тенденция к большим значениям максимальной за время кондиционирования дозировки норадреналина ($p < 0,084$) и балла по шкале Eurotransplant Heart Transplant Score ($p < 0,089$). По основным параметрам эхокардиографического исследования доноры сердца в основной и контрольной группах достоверно не различались. Отсутствовало различие и в долях доноров сердца с толщиной миокарда левого желудочка $\geq 1,5$ см, с ФИЛЖ $< 50\%$ и с наличием нарушений глобальной и локальной сократимости.

Продолжительность анестезиологического пособия при ТС у реципиентов сердца 60 лет и старше составила $6,2 \pm 0,5$ ч, оперативного вмешательства – $4,5 \pm 0,3$ ч, искусственного кровообращения (ИК) – 55–310 (131 ± 48) мин, ишемии сердечного трансплантата – 171–450 (171 ± 56) мин. Продолжительность ишемии миокарда более 3 ч зафиксировали у 29 (29,6%) реципиентов. Уровень гипотермии во время ИК (перфузионный период) составил $32,8 \pm 1,8$ °С. Развитие внутрисосудистого гемолиза (196 ± 56 мг%) во время ИК выявили у 26 (26,5%) реципиентов.

На начальном этапе функционирования сердечного трансплантата для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата в 100% наблюдений требовалось применение комбинации двух или трех

Таблица 1

**Сопутствующие патологии перед трансплантацией сердца
у реципиентов основной и контрольной групп (n = 476)**

Название патологии	60 лет и более (n = 98)	40– 59 лет (n = 378)	χ^2	p
Артериальная гипертензия 2-й ст./3-й ст., n/%	18/18,4	37/9,8	4,797	0,029
Цереброваскулярная болезнь, n/%	14/14,3	18/4,8	9,789	0,002
ОНМК в анамнезе, n/%	8/8,2	11/2,9	4,317	0,038
Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й ст./3-й ст.	14/14,3	8/2,1	23,457	<0,0001
Мультифокальный атеросклероз	11/11,2	12/3,2	9,286	0,002
Атеросклероз брахицефальных артерий со стенозом сонных артерий > 50%	8/8,2	8/2,1	6,997	0,008
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	6/6,1	7/1,9	4,034	0,047
Сахарный диабет II типа	9/9,2	19/5,0	1,737	0,188
Инсулинопотребность	2/2,0	2/0,5	0,706	0,401
Подагра	7/7,1	6/1,6	7,071	0,008
Желчнокаменная болезнь	7/7,1	10/2,6	3,358	0,067
Хронический панкреатит	4/4,1	5/1,3	1,879	0,170
Язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки	4/4,1	12/3,2	0,017	0,897
Хроническая обструктивная болезнь легких	3/3,1	20/5,3	0,426	0,514
Перенесенная ТЭЛА	1/1,0	4/1,1	0,274	0,601
Мочекаменная болезнь	2/2,0	4/1,1	0,072	0,788
Диффузный/узловой зоб	2/2,0	7/1,9	0,086	0,769
Клинический/субклинический гипотиреоз	2/2,0	11/2,9	0,015	0,902
Амиодарон-индуцированный гипотиреоз	2/2,0	4/1,1	0,072	0,788
Кисты одной/двух почек	7/7,1	12/3,2	2,246	0,134
Хронический пиелонефрит, n/%	3/3,1	8/2,1	0,032	0,859
Хроническая болезнь почек 3-й ст. и выше, n/%	2/2,0	5/1,3	0,003	0,956
Программный гемодиализ, n/%	0/0	2/0,5	0,024	0,877
Кардиальный фиброз печени	2/2,0	7/1,9	0,086	0,769
Асцит	2/2,0	11/2,9	0,015	0,902
Гепатит В/С в анамнезе	1/1,0	5/1,3	0,072	0,788
Леченное онкозаболевание	4/4,1	2/0,5	5,295	0,021

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

симпатомиметических кардиотоников (допамин, добутамин и/или адреналин), а также у 52 (53,1%) – несимпатомиметического кардиотоника левосимендана.

У 78 (79,6%) реципиентов применение кардиотонической терапии было достаточным для стабилизации системной и центральной гемодинамики на фоне восстанавливающейся насосной функции сердечного трансплантата. У 20 (20,4%) потребовалось применение МПК в раннем посттрансплантационном периоде.

Ранний послеоперационный период при ТС у реципиентов 60 лет и старше

У 38 (31,6%) реципиентов ранний период после ТС протекал без клинически значимых осложнений. Длительность послеоперационной ИВЛ не превысила 12 ч. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила $4,2 \pm 0,6$ суток. Отсутствовали гемодинамические и эхокардиографические признаки значимого нарушения насосной функции сердечного трансплантата, а также гистологические и иммуногистохимические проявления клеточного и/или антителообусловленного отторжения. Продолжительность госпитализации после ТС у этой категории реципиентов сердца (60 лет и старше) составила $23,7 \pm 3,7$ суток.

У 60 (61,2%) реципиентов отметили осложненное течение раннего периода после ТС, которое было связано с ранней дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей применения вспомогательного кровообращения ($n = 20$), или с другими причинами ($n = 40$).

У 20 (20,4%) реципиентов основной причиной осложненного раннего послеоперационного периода явилась тяжелая ранняя дисфункция сердечного трансплантата. Для коррекции потребовалось применение следующих методов механической поддержки кровообращения: ВАБК ($n = 1$); ВА ЭКМО ($n = 19$).

У 8 (36,4%) из 22 пациентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО данный метод МПК продолжили использовать и в раннем посттрансплантационном периоде с целью коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных тяжелой дисфункцией сердечного трансплантата. После ТС продолжительность применения периферической ВА ЭКМО у этой категории реципиентов ($n = 8$) составила от 3 до 6 ($4,1 \pm 1,2$) суток.

У 14 (63,6%) из 22 реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО отсутствовали гемодинамические проявления дисфункции сердечного трансплантата, и у 6 из них использование периферической ВА ЭКМО было прекращено непосредственно на операционном столе в течение 1 ч после окончания операции. У 8 из 14 реципиентов ее применение носило протективный характер и было прекращено в пределах первых 2 суток после ТС.

Продолжительность применения ВА ЭКМО ($n = 19$) при ранней дисфункции сердечного трансплантата составила $5,0 \pm 3,1$ суток.

Семь (35%) из 20 реципиентов с тяжелой ранней дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей применения МПК, умерли в госпитальном периоде. Основной причиной смерти явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность. Биологическая смерть 5 из 7 реципиентов наступила на фоне ВА ЭКМО на $4,7 \pm 2,6$ сутки после ТС; 2 из 7 реципиентов умерли в ОРИТ уже после прекращения МПК, на 16-е и 24-е сутки после ТС.

Госпитальные осложнения, не связанные с дисфункцией трансплантированного сердца неиммунологического и иммунологического генеза, развились у 34 (34,7%) реципиентов и были обусловлены разной степенью выраженности синдромом полиорганной недостаточности, ведущим компонентом которого явились: преимущественно почечная дисфункция ($n = 14$; 14,3%), почечно-печеночная дисфункция ($n = 4$; 4,1%), инфекционные осложнения (бактериальная пневмония, $n = 4$; 4,1%), дисциркуляторная энцефалопатия ($n = 9$; 9,2%), динамическая кишечная непроходимость ($n = 3$; 3,1%). Наибольшая выраженность полиорганных нарушений соответствовала $8,6 \pm 0,6$ балла по шкале SOFA.

Значимые клиничко-лабораторные проявления острого клеточного (степень 3R) и антителообусловленного (степень pAMR 2) отторжения сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде были диагностированы соответственно в 2 (2,0%) и 4 (4,1%) наблюдениях. Своевременно начатое патогенетическое антикризовое лечение отторжения сердечного трансплантата позволило предупредить тяжелую иммунологически обусловленную дисфункцию сердечного трансплантата и добиться разрешения реакции отторжения.

64 (66,3%) из 98 реципиентов нуждались во временной электрокардиостимуляции (ЭКС) во время посттрансплантационного лечения в условиях ОРИТ. В связи с сохраняющейся брадиаритмией у 16 (25,0%) из 64 пациентов, нуждавшихся во временной ЭКС, или у 16 (16,3%) из 98, произвели имплантацию постоянного электрокардиостимулятора.

У 33 (33,7%) реципиентов применили различные методы экстракорпоральной детоксикации. В 8 наблюдениях проведен плазмаферез для устранения внутрисосудистого гемолиза и с целью комплексной терапии антителообусловленного отторжения сердечного трансплантата. Заместительную почечную терапию применили в 31 (31,6%) наблюдении. Показания к началу проведения ЗПТ возникли на 1–4-е ($1,4 \pm 1,6$) послеоперационные сутки. У 2 реципиентов сформировалась хроническая почечная недостаточность с необходимостью применения программного гемодиализа и в постгоспитальном периоде. У 1 реципиента 63 лет на 489-й день после ТС была выполнена успешная аллотрансплантация трупной почки.

Двое (5%) из 40 реципиентов с осложнениями, не связанными с ранней дисфункцией сердечного трансплантата и необходимостью применения МПК, погибли в госпитальном периоде уже после перевода из ОРИТ, на 8-е и 17-е сутки. Причиной явилась внезапная смерть на фоне развития электромеханической диссоциации сердечного трансплантата и неэффективности длительных реанимационных мероприятий.

Периоперационный период у выживших и умерших в госпитальном периоде реципиентов сердца 60 лет и старше

В госпитальном периоде умерли 9 (9,2%) из 98 реципиентов, которым выполнили ТС в возрасте 60 лет и старше. Смерть 7 реципиентов была связана с тяжелой ранней дисфункцией сердечного трансплантата и необходимостью применения МПК и наступила в ОРИТ. В 2 наблюдениях причиной летального исхода явилась внезапная остановка кровообращения на фоне электромеханической диссоциации, возникновение которой не было связано с ишемическо-реперфузионными повреждениями, трансмиссивным атеросклерозом коронарных артерий и/или отторжением сердечного трансплантата по клеточному или антителообусловленному типу. Реципиенты умерли на 17-е и 19-е сутки после ТС.

В когорте умерших ($n = 9$) доля реципиентов, имеющих статус неотложности 1А по UNOS ($p = 0,062$) и с уровнем общего билирубина выше 40 мкмоль/л, была достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в когорте выживших в госпитальном периоде ($n = 89$).

Для выявления факторов риска летального исхода при ТС реципиентам 60 лет и старше были выбраны 15 параметров, характеризующих предтрансплантационное состояние реципиента.

Ни один из 15 параметров факторов риска, которые встречались как в группе выживших, так и умерших реципиентов, не имел достоверной прогностической значимости. Только возраст реципиента 70 лет и старше имел тенденцию к достоверной значимости: OR 6,071; 0,94–39,18 (95% CI); $p = 0,093$.

Далее был проведен сравнительный анализ параметров доноров сердца в группах выживших и умерших в госпитальном периоде реципиентов сердца 60 лет и старше. Оказалось, что у доноров сердца в группе умерших реципиентов значения натрия крови, тропонина Т и КФК-МВ были выше ($p < 0,05$).

Были выбраны 23 предполагаемых параметра периоперационного периода, которые могли бы быть факторами неблагоприятного (летального) исхода в раннем посттрансплантационном периоде.

Установлено, что достоверными факторами неблагоприятного (летального) исхода явились 21 из 23 факторов, отражающих развитие первич-

ной дисфункции сердечного трансплантата, потребовавшей применения вспомогательного кровообращения, полиорганной недостаточности и/или инфекционных осложнений (табл. 2).

Таблица 2

Посттрансплантационные факторы риска летального исхода при трансплантации сердца реципиентам 60 лет и старше (n = 98)

Фактор реципиента	OR	CI%	p value
Ишемия трансплантата >180 мин (3 ч)	3,029	0,7527–12,188	0,1364
ИК >150 мин (2,5 ч)	5,739	1,326–24,843	0,0183
Гемолиз >250 мг%	3,95	0,8515–24,843	0,183
Ранняя дисфункция сердечного трансплантата	4,605	1,125–18,324	0,0373
Посттрансплантационная МПК >2 суток	14,179	3,245–61,955	0,0003
Кровопотеря >2,5 л	13,806	2,639–72,232	0,0009
Эритромаасса >6 доз	18,75	3,522–99,83	0,0002
СЗП >10 доз	11,692	2,593–52,714	0,0015
Рестернотомия	6,917	1,376–34,78	0,0345
Послеоперационная пневмония	35,438	6,272–200,22	<0,0001
ИВЛ >4 суток	100,33	14,297–704,13	<0,0001
Мочевина (макс.) >20 ммоль/л	9,867	2,216–43,923	0,0027
Креатинин (макс.) >200 мкмоль/л	5,703	1,376–23,644	0,0202
Заместительная почечная терапия >4 суток	5,833	1,486–22,897	0,0128
Тромбоциты (мин.) <50 тыс.	74,375	11,525–479,98	<0,0001
Лейкоциты (макс.) >20 тыс.	15,8	3,406–73,296	0,0005
Общий билирубин (макс.) >200 мкмоль/л	34,8	5,09–237,92	0,0005
АЛТ (макс.) >200 Ед./л	21,0	4,261–103,49	0,0004
МНО (макс.) >2,5	70,4	6,582–753,04	0,0002
Острый послеоперационный психоз, леченный галоперидолом	27,65	5,031–151,97	<0,0001
SOFA (макс.) >12 баллов	152,25	18,527–1251,2	<0,0001

Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ выживших пациентов составила от 4 до 15 ($8,2 \pm 0,5$) суток, посттрансплантационного госпитального периода – 34 ± 4 суток. В раннем послеоперационном периоде у выживших реципиентов в основном наблюдалась незначительно выраженная миокардиальная недостаточность, почечная дисфункция или острая недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатия, что корректировалось применением кардиотоников, временным использованием заместительной почечной терапии, применением седативных и нейролептических препаратов.

Течение отдаленного посттрансплантационного периода у реципиентов сердца 60 лет и старше

Из 98 реципиентов, которым была выполнена ТС в возрасте 60 лет и старше, 89 (90,8%) были выписаны из клиники.

Острое клеточное отторжение в разный временной период после ТС было выявлено у 6 (6,7%) из 89 реципиентов. В 1-й год после ТС острое клеточное отторжение сердечного трансплантата 2R–3R степени выраженности по классификации ISHLT 2014 г. диагностировано у 5 (5,6%) из 89 реципиентов. Количество эпизодов острого клеточного отторжения, приходящегося на одного реципиента, составило $0,06 \pm 0,02$. Развилось оно в первые 3 месяца после ТС. В последующем только у 1 (1,1%) из 89 пациентов развитие острого клеточного отторжения 2R степени диагностировали на 4-й год после ТС. Во всех наблюдениях потребовалась повторная госпитализация с последующим проведением антикризового лечения.

Антителообусловленное отторжение (АОО) сердечного трансплантата (степень rAMR 2 и более) после ТС было диагностировано у 13 (14,6%) из 89 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период: в первый год – 1, второй – 3, третий – 3, четвертый – 3 и на пятый год – 3. В 5 (41,7%) из 12 наблюдений АОО протекало бессимптомно и диагностировано по результату эндомикардиальной биопсии, проведенной при плановой повторной госпитализации. У 7 (58,3%) реципиентов АОО сопутствовали клинико-инструментальные проявления дисфункции сердечного трансплантата. В 3 (25,0%) наблюдениях потребовалось применение периферической ВА ЭКМО. Лечение АОО включало усиление базисной иммуносупрессивной терапии, курсы плазмафереза, применение химерных моноклональных антител к CD 20-антигену В-лимфоцитов. В связи с развитием необратимой хронической дисфункции сердечного трансплантата 2 реципиентам была выполнена повторная ТС через 3 года и 2 месяца и через 9 месяцев после первичной пересадки сердца. На момент выполнения реТС они находились на МПК.

Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий сердечного трансплантата ($2,1 \pm 0,9$ коронарных артерий) был диагностирован у 10 (10,2%) из 98 реципиентов, или у 9 (10,1%) из 89 реципиентов, переживших ранний период. У 6 из 10 реципиентов была выполнена ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий в течение 1-го месяца после ТС, 4 (40%) – в течение 1-го года после ТС при последующих плановых повторных госпитализациях.

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца или васкулопатия сердечного трансплантата развилась у 11 (12,4%) из 89 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период, или у 11 (13,9%) из 79 реципиентов без трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий.

Поражение коронарных артерий типа А диагностировано у 7 (11,1%) из 89 реципиентов на 2-м году после ТС. У 5 из 7 реципиентов с данным типом поражения выполнено эндоваскулярное вмешательство. К концу 4-го года после ТС у 4 (4,5%) других из 89 реципиентов выявлен тип В поражения коронарных артерий.

Имели место следующие осложнения в отдаленном периоде после ТС. Сахарный диабет (СД) выявлен в 2 (2,2%) из 89 наблюдений (*de novo* СД). В обоих случаях на 1-м году после ТС. Острое нарушение мозгового кровообращения в постгоспитальном периоде выявлено у 3 (3,3%) из 89 реципиентов, или 2,0% от общего количества реципиентов 60 лет и старше ($n = 98$). У 28 (31,5%) из 89 реципиентов была выявлена инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ), что потребовало проведения противовирусной терапии (ганцикловиром/валганцикловиром) до достижения ПЦР-отрицательного состояния. Инфицированность ЦМВ выявлялась в первые 2 года после ТС: 1-й год ($n = 16$) и 2-й год ($n = 12$).

Ведущим инфекционным осложнением у реципиентов, выписавшихся после ТС, явилась острая пневмония ($n = 17$; 19,1%): бактериальная этиология ($n = 8$); смешанная (бактериально-вирусная (ЦМВ), $n = 4$, и бактериально-пневмоцистная этиология, $n = 2$); неуточненная этиология ($n = 3$). Пневмония развилась в первый ($n = 7$), второй ($n = 5$), третий ($n = 4$) и четвертый ($n = 1$) посттрансплантационные годы.

За время наблюдения умерло 13 (14,6%) из 89 реципиентов. Летальный исход у этих реципиентов наступил через 6–42 ($21,0 \pm 12,6$) месяца после ТС. Медиана срока наступления летального исхода составила 22 месяца. Причинами отдаленной летальности после ТС явились: внезапная смерть во внегоспитальных условиях ($n = 8$); пневмония смешанной этиологии ($n = 2$); острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 2$); рак легкого ($n = 1$).

Таким образом, за период наблюдения общая (ранняя, $n = 9$, и отдаленная, $n = 13$) летальность составила 22,4% (22 из 98 реципиентов). Фактическая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость среди всех реципиентов ($n = 98$), которым была выполнена ТС в возрасте 60 лет и старше, составила соответственно 86,7% ($n = 85$), 79,6% ($n = 78$), 77,6% ($n = 76$). Фактическая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость среди реципиентов ($n = 89$), которым была выполнена ТС в возрасте 60 лет и старше и которые были выписаны из клиники после операции, составила соответственно 95,5% ($n = 85$), 87,6% ($n = 78$), 85,3% ($n = 76$). При сравнительном анализе не выявили достоверного различия в 1-, 3- и 5-летней выживаемости реципиентов, которым ТС была выполнена в возрасте 60 лет и старше и в возрасте 40–59 лет (рис.).

Общее сравнение дожития для различных уровней «возраст реципиента»
Общие сравнения

	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	,007	1	,934

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней возраста реципиента.

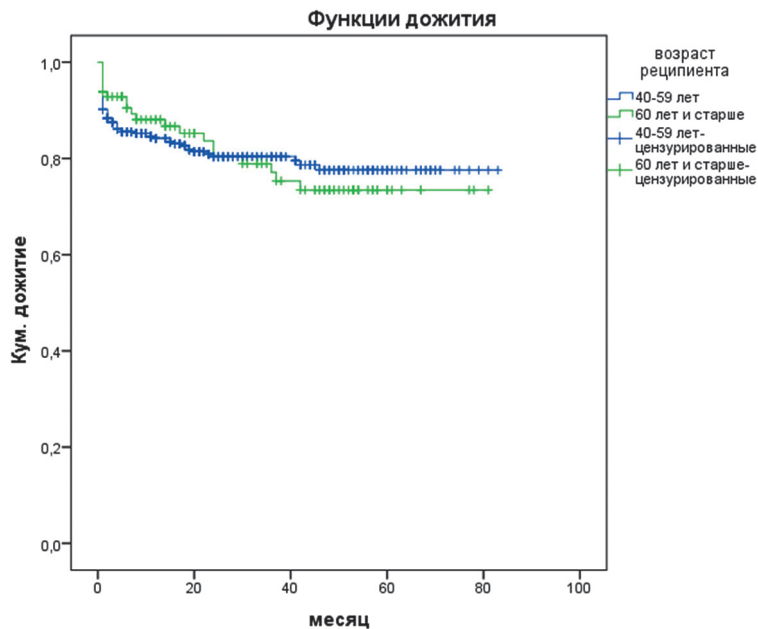


Рис. Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов сердца основной (60 лет и старше) и контрольной (40–59 лет) групп

Заключение

Исследование не выявило достоверных возрастных, гендерных, антропометрических различий между реципиентами основной и контрольной групп. В основной группе более частым показанием к ТС явилась терминальная ЗСН, развившаяся на фоне ИБС. Кроме пожилого возраста наличие сопутствующих заболеваний традиционно считается фактором осложненного или неблагоприятного (летального) исхода в раннем и отдаленных сроках после ТС.

На частоту летальных исходов не влияет наличие сопутствующей клинически значимой предтрансплантационной патологии, наличие высокой дотрансплантационной ЛГ, повторный характер оперативного вмешательства на открытой грудной клетке, включая выполнение ретрансплантации. Только возраст реципиента старше 70 лет, как фактор риска ранней послеоперационной летальности, имел тенденцию к достоверности (OR 6,07, 95% CI 0,94–39,18, $p = 0,093$).

Своевременное начало применения методов заместительной почечной терапии у 31,6% реципиентов не только с «почечными», но и «внепочечными» показаниями обеспечило эффективную компенсацию метаболических, электролитных и других расстройств послеоперационного гомеостаза и разрешение почечной дисфункции в большинстве наблюдений.

Частота (2–4%) возникновения клинически значимого острого клеточного отторжения (3R) или антителообусловленного отторжения (pAMR 2) оказалась незначительной, что связано с применением индукционной терапии и индивидуализированным подходом к назначению иммуносупрессивной терапии в «строго титруемом» режиме, что позволяет избежать, с одной стороны, инфекционных осложнений, с другой – отторжения сердечного трансплантата.

Ведущей причиной летальности в госпитальном периоде явилась ранняя дисфункция сердечного трансплантата, которая развилась у 7 (77,8%) из 9 погибших реципиентов, нуждавшихся в посттрансплантационной механической поддержке кровообращения, и быстро развившаяся прогрессирующая полиорганная недостаточность.

Предполагаемые донорские факторы: гипернатриемия и высокие значения маркеров повреждения миокарда: тропонин Т и КФК-МВ не влияли достоверно на частоту развития летального исхода.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, демонстрирующими отсутствие негативного влияния расширенных критериев сердечного донорства на непосредственные и отдаленные результаты ТС [Lima et al., 2016]. Однако необходимо принимать в расчет возможное негативное влияние на раннюю выживаемость реципиентов сердца наличия нескольких расширенных критериев сердечного донорства и неотложность ТС.

Основными осложнениями отдаленного периода после ТС явились: отторжение сердечного трансплантата по клеточному и гуморальному типу; инфекционные осложнения; васкулопатия коронарных артерий; прогрессирование трансмиссивного атеросклероза; онкологические заболевания; брадиаритмические нарушения сердечного ритма. Спектр развившихся осложнений был типичным для реципиентов сердца, независимо от их возрастной категории.

Низкую частоту (только 5,6%) возникновения острого клеточного отторжения можно объяснить не только возрастными особенностями иммунной системы у данной категории реципиентов сердца, но и эффективностью использованных современных подходов к иммуносупрессивной терапии.

Однако частота возникновения гуморального отторжения оказалась значимой – 12,2% (у 12 из 98). Это согласуется с последними данными литературы [Chang, Gilbert, 2017; Colvin et al., 2015]. Исследования де-

монстрируют негативное влияние на выживаемость сердечного трансплантата и реципиентов сердца не только клинически выраженного, но латентно протекающего данного типа отторжения сердечного трансплантата [Kobashigawa et al., 2018; Kobashigawa et al., 2011]. У 58,3% реципиентов ($n = 7$) антителообусловленное отторжение протекало с выраженными расстройствами системной гемодинамики, что в 4 наблюдениях потребовало применения периферической ВА ЭКМО как наиболее эффективного метода коррекции жизнеугрожающих расстройств центральной гемодинамики различного генеза.

Частота возникновения болезни коронарных артерий пересаженного сердца в течение 1–3 лет после ТС составила 12,4% и была сопоставима или даже меньше, чем в других исследованиях (15–23%), что, возможно, связано с эффективностью лечебных мероприятий, направленных на профилактику ее развития (анти-ЦМВ-терапия, ангиопротекция, гиполипидемическая терапия, антиагрегационная и при необходимости антикоагуляционная терапия).

По данным зарубежных исследований, внезапная смерть является причиной летального исхода приблизительно в 10% наблюдений. Выявлена определенная зависимость внезапной смерти реципиентов сердца с пожилым возрастом донора, с молодым возрастом реципиентов, наличием васкулопатии сердечного трансплантата, сниженной ФИ ЛЖ, онкологическими осложнениями. В отличие от предыдущих исследований ведущей причиной летального исхода в постгоспитальном периоде явилась внезапная смерть (у 8 (61,5%) из 13 реципиентов), в большинстве случаев развившаяся на фоне формального благополучия без клинических проявлений острого отторжения трансплантата различного генеза и/или васкулопатии сердечного трансплантата. Столь большая доля летальных исходов от внезапной остановки трансплантированного сердца среди обследованных реципиентов требует дальнейшего изучения и выявления возможных причин.

Достигнутый в ходе исследования уровень госпитальной, 1-, 3- и 5-летней выживаемости (соответственно 90,8; 86,7; 79,6; 77,6%) среди всех реципиентов ($n = 98$), которым была выполнена ТС в возрасте 60 лет и старше, соответствует и даже превышает результаты других одно- и многоцентровых исследований. В частности, по данным последнего регистра ISHLT, 1-, 3- и 5-летняя выживаемость реципиентов сердца возрастной группы 60–69 лет составляет соответственно 79,6; 73,2 и 67,1%.

Таким образом, несмотря на повышенный риск неинфекционных и инфекционных осложнений, возможно выполнять ТС пациентам старших возрастных групп с показателями ранней и отдаленной выживаемости, не уступающими результатам у реципиентов более молодого возраста. Опасения относительно возникновения инфекционных, неврологических, почечных, онкологических или мультиорганных осложнений, а также

отторжения и ускоренного развития васкулопатии пересаженного сердца после ТС у возрастных пациентов не всегда оправданны. Возрастные особенности иммунной системы реципиентов старших возрастов позволяют минимизировать потребность в иммуносупрессивной терапии и снизить частоту и выраженность обусловленных ею побочных эффектов. Выживаемость после трансплантации в течение 7–10 лет реципиентов, чей возраст на момент выполнения операции составлял 70 лет и старше, считается приемлемой с учетом средней продолжительности жизни населения высокоразвитых стран и периода дожития пациентов с застойной СН.

Выводы

1. Пациенты в возрасте 60 лет и старше составляют 14,2% от общего числа реципиентов сердца и отличаются от реципиентов моложе 60 лет наличием ишемической болезни сердца как основной причины развития застойной сердечной недостаточности, более высоким уровнем легочной гипертензии и более высоким легочным сосудистым сопротивлением. Доля реципиентов с предшествующими хирургическими вмешательствами через стернотомический доступ в группе пожилого возраста выше (18,4%), чем у более молодых пациентов (7,7%).
2. Реципиентам 60 лет и старше трансплантировали сердца от более старших доноров (медиана 48,0 года), у которых в 61,2% причиной смерти являлось нетравматическое повреждение головного мозга. В 10,2% случаев был выявлен трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий.
3. У возрастных реципиентов трансплантация сердца в 44,9% случаев выполнялась по экстренным показаниям (статус неотложности 1А в соответствии с алгоритмом UNOS). В предтрансплантационной механической поддержке кровообращения нуждались 26,5% реципиентов 60 лет и старше.
4. Осложнения раннего посттрансплантационного периода наблюдались в 61,2% случаев, среди них тяжелая дисфункция сердечного трансплантата – у 20 реципиентов. Госпитальная летальность составила 9,2%. Основной причиной явилась тяжелая ранняя дисфункция сердечного трансплантата.
5. Выживаемость в течение года, 3 и 5 лет у реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация в возрасте 60 лет и старше, составила соответственно 86,7; 79,6; 77,6% и не отличалась от посттрансплантационной выживаемости младших по возрасту реципиентов. Ведущей причиной постгоспитальной летальности явилась внезапная смерть.

Практические рекомендации

1. При реализации программы трансплантации сердца необходимо учитывать возможность ее выполнения пациентам 60 лет и старше, доля которых может составлять более 10% от общего числа выполняемых трансплантаций сердца.
2. При отсутствии абсолютных противопоказаний пожилой возраст пациента с терминальной застойной сердечной недостаточностью не должен являться формальным поводом для отказа от выполнения трансплантации сердца.
3. У большинства потенциальных реципиентов сердца в возрасте 60 лет и старше терминальная застойная сердечная недостаточность развивается вследствие ишемической болезни сердца, что сопряжено с наличием сопутствующих заболеваний и патологических состояний (артериальная гипертензия, цереброваскулярная болезнь, хроническая болезнь почек, мультифокальный атеросклероз и т. д.), способных негативно повлиять на течение раннего и отдаленного посттрансплантационного периода.
4. Учитывая сниженные функциональные резервы организма реципиентов 60 лет и старше, необходимо стремиться к выполнению трансплантации сердца до развития критических расстройств системной гемодинамики и тяжелых необратимых полиорганных нарушений.
5. Предтрансплантационная легочная гипертензия у реципиентов 60 лет и старше повышает риск развития правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата и является основанием к проведению медикаментозной (селективные легочные вазодилататоры) и немедикаментозной (механическая поддержка кровообращения) терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Остроумов Е.Н., Захаревич В.М., Котина Е.Д., Можейко Н.П., Куприянова А.Г., Рябоштанова Е.И., Мебония Н.З., Морозов Б.Н., Кормер А.Я., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Казаков Э.Н.* Результаты томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ, у больных с биопсия-негативным отторжением пересаженного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2009. – Т. XI. – № 3. – С. 62–68.
2. *Мебония Н.З., Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н., Куприянова А.Г., Максимова Н.А.* Применение плазмафереза в лечении болезни коронарных артерий пересаженного сердца и оценка его эффективности // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2009. – Т. XI. – № 2. – С. 25–28.
3. *Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Честухин В.В., Захаревич В.М., Сенченко О.Р., Миронков А.Б., Можейко Н.П., Мебония Н.З., Морозов Б.Н.* Комментарий к

- результатам исследования STICH // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – Т. 12. – № 4 (66) – С. 232–237.
4. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Алиев Э.З., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Чибисов Н.С., Бондаренко Д.М., **Мебония Н.З.**, Можейко Н.П., Шевченко А.О. Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 56–65.
 5. Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Шумаков Д.В., Акопов Г.А., **Мебония Н.З.**, Спирина Е.А., Масютин С.А. Ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше // *Двадцать первый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Приложение*. Москва, 22–25 ноября 2015 г. – Т. 16 – № 6. – С. 152.
 6. Попцов В.Н., Спирина Е.А., **Мебония Н.З.**, Масютин С.А., Воронков В.Ю., Семенов О.А. Анестезия и интенсивная терапия при трансплантации сердца у возрастных реципиентов // *Двадцать первый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Приложение*. Москва, 22–25 ноября 2015 г. – Т. 16. – № 6. – С. 154.
 7. Попцов В.Н., Саитгареев Р.Ш., Захаревич В.М., Шумаков Д.В., Акопов Г.А., Спирина Е.А., **Мебония Н.З.**, Ухренков С.Г., Пчельников В.В. Ортотопическая трансплантация сердца у реципиентов 60 лет и старше // *VIII Всероссийский съезд трансплантологов. Материалы*. Москва, 27–29 июня 2016 г. – Т. XVIII. – С. 28.
 8. Попцов В.Н., Спирина Е.А., **Мебония Н.З.**, Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Воронков В.Ю., Алиев Э.З. Периоперационный период при трансплантации сердца от доноров, погибших на фоне отравления метиловым спиртом (метанолом) // *VIII Всероссийский съезд трансплантологов. Материалы*. Москва, 27–29 июня 2016 г. – Т. XVIII. – С. 65.
 9. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., **Мебония Н.З.** и др. Анестезия и интенсивная терапия при трансплантации сердца у старшевозрастных реципиентов // *VIII Всероссийский съезд трансплантологов. Материалы*. Москва, 27–29 июня 2016 г. – Т. XVIII. – С. 29.
 10. Попцов В.Н., Спирина Е.А., Саитгареев Р.Ш., Миронков Б.Л., Шевченко А.О., **Мебония Н.З.** и др. Трансплантация сердца от доноров 55 лет и старше // *VIII Всероссийский съезд трансплантологов. Материалы*. Москва, 27–29 июня 2016 г. – Т. XVIII. – С. 38–39.

Список сокращений

АОО	– антителообусловленное отторжение
АДПЖ	– аритмогенная дисплазия правого желудочка
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВА ЭКМО	– вено-артериальная мембранная оксигенация
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия

ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа МВ-фракция
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖО	– левожелудочковый обход
МПК	– механическая поддержка кровообращения
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПЖН	– острая правожелудочковая недостаточность
ОТС	– ортотопическая трансплантация сердца
ПГД	– программный гемодиализ
СВ	– сердечный выброс
СД	– сахарный диабет
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭМБ	– эндомикардиальная биопсия
ЭФМЛ	– электрофизиологические методы лечения
ISHLT	– Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation)
UNOS	– Объединенная сеть распределения органов (United Network for Organ Sharing)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Орлов В.И., Шевченко А.О., Саитгареев Р.Ш.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ортопическая трансплантация сердца (ТС) является наиболее эффективным методом лечения, способным продлить и улучшить жизнь пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности. С каждым годом количество выполняемых во всем мире трансплантаций неуклонно растет [Готье С.В., 2017; Lund L.H., 2017]; значительно улучшились показатели выживаемости и качества жизни реципиентов.

Недостаточность трикуспидального клапана (НТК) трансплантированного сердца нередко является осложнением, развивающимся уже в ранние сроки после трансплантации. Согласно результатам различных исследований, частота встречаемости данного осложнения в разные сроки после трансплантации варьируется от 5,5 до 54% [Kim G.S., 2014; Wartig M., 2014].

Среди факторов, потенциально способных привести к развитию недостаточности трикуспидального клапана сердечного трансплантата, выделяют различные по своей природе, действующие как до, так и после трансплантации, факторы: наличие высокого давления в легочной артерии в предоперационном периоде, особенности методики имплантации донорского сердца, количество кризов острого отторжения трансплантата, потенциальные осложнения, связанные с многократным выполнением эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ): разрыв хорд трикуспидального клапана, повреждение хорд вследствие инфекционного эндокардита и другие [Kwon M.H., 2017].

Регургитация на трикуспидальном клапане умеренной и тяжелой степени клинически проявляется признаками правожелудочковой недостаточности и может служить причиной развития сердечной недостаточности после трансплантации с перегрузкой правых отделов, легочной гипертензией, гипертрофией, почечной недостаточностью, мальабсорб-

цией и др. Уровень смертности среди реципиентов сердца с недостаточностью трикуспидального клапана умеренной и тяжелой степени, по данным зарубежных авторов, достигает 62,5% [Goerler H., 2010, Marelli D., 2009].

Современные методы лечения недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца недостаточно эффективны, а данные опубликованных исследований, касающиеся значимости различных факторов, способствующих ее развитию, противоречивы и основаны на результатах одноцентровых исследований. Также нет единого мнения о влиянии этой патологии на отдаленный прогноз у реципиентов сердца. Вопрос о распространенности в Российской Федерации недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца, факторах риска и ее влиянии на отдаленные результаты трансплантации практически не изучался.

Цель исследования

Определить факторы, связанные с развитием недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца, и влияние недостаточности трикуспидального клапана на отдаленные результаты трансплантации.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости и выраженность недостаточности трикуспидального клапана у реципиентов сердца в ранние и отдаленные сроки после трансплантации.
2. Определить влияние дотрансплантационных факторов на риск развития недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца.
3. Охарактеризовать влияние донорских и периоперационных факторов на развитие недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца.
4. Изучить связь острого отторжения трансплантированного сердца, количества выполненных эндомикардиальных биопсий с развитием недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца, выявляемой спустя год после трансплантации.
5. Оценить связь недостаточности трикуспидального клапана, развившейся в раннем послеоперационном периоде, с изменением анатомо-функциональных показателей трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации.
6. Охарактеризовать влияние недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной в раннем послеоперационном периоде, на

выживаемость без нежелательных событий у реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации.

Научная новизна

Впервые на основании динамического наблюдения репрезентативной выборки реципиентов трансплантированного сердца, составляющих 59,5% от всех оперированных в период с 2013-го по 2016 г. в Российской Федерации, выявлено, что частота развития недостаточности трикуспидального клапана в первый месяц после трансплантации сердца составляет 39,2%, а распространенность недостаточности трикуспидального клапана среди реципиентов сердца спустя год и три года составляет соответственно 20,8 и 30,1%.

Получены новые данные о влиянии дотрансплантационных (тяжесть состояния потенциального реципиента и наличие тяжелой недостаточности трикуспидального клапана) и донорских (неидентичность групп крови донора и реципиента, возраст донора) факторов на развитие недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца.

Определена роль механической поддержки кровообращения, длительности искусственного кровообращения как периоперационных факторов, способствующих развитию недостаточности трикуспидального клапана в раннем послеоперационном периоде.

Доказано, что почечная недостаточность и потребность в заместительной почечной терапии, увеличенные объемы левого и правого предсердий, наличие недостаточности аортального и митрального клапанов, диагностированные в раннем послеоперационном периоде, связаны с развитием недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца.

Новыми являются данные о влиянии недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной в раннем послеоперационном периоде, на анатомо-функциональные показатели состояния сердечного трансплантата и выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое и практическое значение имеет разработанная в настоящем исследовании концепция о связи недостаточности трикуспидального клапана, развившейся в раннем периоде после трансплантации, с последующим изменением анатомо-функциональных характеристик трансплантированного сердца и ее влиянии на клинические результаты трансплантации.

Практическое значение имеют полученные в ходе исследования данные о высокой распространенности недостаточности трикуспидального клапана у реципиентов в ранние и отдаленные сроки после трансплантации. Результаты работы позволяют среди потенциальных реципиентов сердца и среди реципиентов сердца в ранние сроки после операции выявить пациентов с высоким риском развития недостаточности трикуспидального клапана, а также нежелательных сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки после трансплантации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Умеренная и тяжелая степень недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца выявляется уже в первый месяц после трансплантации сердца с частотой, достигающей 39,2%.
2. Более тяжелый статус по классификации UNOS, наличие тяжелой недостаточности, характеризующейся III степенью регургитации на трикуспидальном клапане в период ожидания трансплантации сердца; имплантация в дооперационном периоде системы бивентрикулярного обхода желудочков, дополненной экстракорпоральной мембранной оксигенацией; продолжительность искусственного кровообращения, возраст доноров, трансплантация сердца от АВ0-совместимых, но различающихся по группе крови доноров; развитие почечной недостаточности в послеоперационном периоде, требующей проведения заместительной почечной терапии, а также увеличенные объемы предсердий совместно с несостоятельностью клапанного аппарата трансплантированного сердца являются факторами, связанными с развитием недостаточности трикуспидального клапана в ранние сроки после трансплантации.
3. Определяемая в раннем посттрансплантационном периоде недостаточность трикуспидального клапана трансплантированного сердца является предиктором изменения анатомо-функциональных характеристик трансплантата в отдаленном периоде: увеличения объема правого предсердия, давления в легочной артерии; увеличения тяжести недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.
4. У реципиентов сердца с наличием регургитации на трикуспидальном клапане, выявляемой в раннем посттрансплантационном периоде, хуже выживаемость без нежелательных событий в отдаленные сроки после трансплантации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (431 пациент, обследованный до и после трансплантации

сердца) с использованием современных лабораторных, инструментальных, клинических методов обследования и статистических методов обработки.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.), «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018–2020 гг.).

Апробация работы проведена 25 июля 2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных подразделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях: XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 27–30 ноября 2016 г.), III Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2–4 октября 2017 г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 17–19 сентября 2018 г.), XVIII Международном конгрессе Европейского общества трансплантологов (ESOT) (Барселона, Испания, 24–27 сентября 2017 г.).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в кардиохирургических отделениях № 1, № 3, кардиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, во 2-м кардиохирургическом отделении ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» Минздрава Республики Башкортостан (г. Уфа), в 1-м кардиологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты ($n = 431$), которым в период с 16 января 2013 года по 31 декабря 2016 года была выполнена трансплантация сердца. Показанием к выполнению ортотопической трансплантации сердца явилась сердечная недостаточность III и IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Среди оперированных пациентов было 367 (85,2%) мужчин и 64 (14,8%) женщины в возрасте от 12 лет до 81 года ($46,3 \pm 13,2$). У 250 (58,0%) пациентов до ТС была дилатационная кардиомиопатия, у 156 (36,2%) – ишемическая болезнь сердца, у 8 (1,9%) пациентов – гипертрофическая кардиомиопатия, у 7 (1,6%) – рестриктивная кардиомиопатия, и в 10 случаях (2,3%) – дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая выполнения ретрансплантации сердца. Все пациенты с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния.

Отбор пациентов на трансплантацию, а также их последующее обследование и лечение проводились в кардиологическом и кардиохирургических отделениях ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России.

После трансплантации все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую препараты такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолона.

Плановое обследование пациентов включало клинический осмотр, вирусологическое и бактериологическое исследования, общий и биохимический анализы крови, коагулограммы, общий анализ мочи. После трансплантации сердца у всех реципиентов измерение концентрации такролимуса проводили автоматизированным методом, используя анализатор ARCHITECT i2000 (Abbott, США) и набор реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbott, США).

Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия); результаты регистрировали в шести стандартных и шести грудных отведениях. Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполнялось на аппарате «Sonos S5000» фирмы «Agilent» (Германия). По результатам эхокардиографи-

ческого исследования оценивали объемные показатели полостей сердца, толщину стенок левого и правого желудочков, сократительную функцию миокарда, функциональные способности клапанного аппарата.

В течение первых семи дней после трансплантации сердца, а затем в соответствии с графиком обследования, либо по показаниям, реципиентам выполнялось коронароангиографическое исследование трансплантата.

Эндомиокардиальная биопсия выполнялась у всех реципиентов на 5–7-е сутки, а затем на 17–20-е сутки после ТС, далее биопсии выполнялись при плановом клинико-лабораторном обследовании или по показаниям. На основании гистологического исследования биоптата верифицировали острое клеточное отторжение. Иммуногистохимические признаки гуморального (антителоопосредованного) отторжения сердечного трансплантата оценивали по результатам прямого и непрямого иммунофлюоресцентного исследования криостатных срезов биоптатов сердца.

В качестве нежелательных событий за время наблюдения были приняты смерть реципиента и дисфункция сердечного трансплантата, требующая выполнения ретрансплантации.

Анализ полученных данных производили с использованием программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Результаты для параметрических величин отражены верхней и нижней границами 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), средним арифметическим и стандартным отклонением, для непараметрических данных в виде медианы отклонения и квартильного размаха. Критерий Шапиро–Уилка использовался для оценки нормальности выборки. При сравнении зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. Выживаемость без нежелательных событий оценивалась при помощи метода регрессионного анализа Каплана–Майера. Сравнение выживаемости без нежелательных событий вычисляли по логранговому (log-rank) критерию. Для всех критериев критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Представлена клиническая характеристика 431 реципиента трансплантированного сердца; охарактеризованы посмертные доноры сердца и интраоперационные показатели, потенциально влияющие на развитие НТК в раннем послеоперационном периоде.

По системе АВ0 группа крови 0 (I) определена у 105 (24,4%) потенциальных реципиентов сердца, А (II) – у 184 (42,7%), В (III) – у 94 (21,8%), группа крови АВ (IV) выявлена у 48 (11,1%) пациентов.

У 47 (10,9%) пациентов в различные сроки до трансплантации сердца было выполнено оперативное вмешательство на «открытом сердце».

Среди сопутствующих патологий установлены артериальная гипертензия, требующая назначения антигипертензивных лекарственных препаратов, у 121 (28,1%) пациента; сахарный диабет 2-го типа – у 38 (8,8%); почечная недостаточность – у 22 (5,1%) больных.

В дооперационном периоде в качестве механического «моста» к трансплантации 148 (34,3%) потенциальным реципиентам потребовалась имплантация системы бивентрикулярного обхода, дополненного мембранной оксигенацией, 6 (1,4%) пациентам была имплантирована система вспомогательного кровообращения на базе осевого насоса (АВК-Н).

Ортопическая трансплантация сердца по бикавальной методике выполнена 324 (75,2%) пациентам, по биатриальной – 107 (24,8%) пациентам. Длительность искусственного кровообращения составляла от 55 до 313 ($124,0 \pm 45,1$) минут. Время ишемии трансплантата варьировало от 67 до 650 ($168,7 \pm 61,5$) минут.

У 53 реципиентов в послеоперационном периоде возникла необходимость в имплантации постоянного электрокардиостимулятора. В раннем послеоперационном периоде у 92 реципиентов диагностирована почечная недостаточность, из которых у 76 пациентов она выявлена впервые. У 20 реципиентов была выявлена 2R-степень, у 2 пациентов – 3R-степень (классификация ОО ISHLT–WF 2004 года) острого клеточного отторжения. Частота выявления признаков острого гуморального отторжения колебалась от 1 до 3, во всех случаях диагностировалась легкая степень гуморального отторжения.

Характеристика доноров сердца

Для трансплантации были использованы органы, полученные от посмертных доноров с установленным на основании действующего законодательства диагнозом «смерть головного мозга». В 198 (45,9%) случаях причиной смерти была полученная донором черепно-мозговая травма, у 229 (53,1%) доноров – острое нарушение мозгового кровообращения, в 4 случаях – отравление метанолом. Возраст доноров составил от 18 до 64 ($42,1 \pm 11,0$) лет, из них 324 (75,2%) мужчины.

У 167 доноров была 0 (I) группа крови, у 153 – А (II) группа крови, у 82 – В (III) группа крови, у 29 доноров – АВ (IV) группа крови.

Поддержание сердечной деятельности и целевого уровня артериального давления выполнялось при помощи постоянной инфузии инотропных средств. У 233 доноров для поддержания сердечной деятельности

использовался норадреналин, в 73 случаях – допамин. Совместное применение норадреналина и допамина потребовалось на 82 изъятиях донорского сердца, в 43 случаях инотропная поддержка не применялась.

В табл. 1 приведены данные о параметрах донорского сердца, полученные при ультразвуковом исследовании.

Таблица 1

Результаты ультразвукового исследования донорского сердца

Параметры		Показатели
Аорта		$2,8 \pm 0,5$ см
Левое предсердие (длина/ширина)		$4,4 \pm 1,1$ см / $3,8 \pm 0,6$ см
Правое предсердие (длина/ширина)		$4,8 \pm 0,6$ см / $3,5 \pm 0,5$ см
Правый желудочек		$2,5 \pm 0,4$ см
Левый желудочек	КДО	$104,7 \pm 27,2$ мл
	КДР	$4,7 \pm 0,6$ см
	Фракция выброса	$63,9 \pm 8,9\%$
Толщина МЖП		$1,3 \pm 0,3$ см
Давление в легочной артерии		$27,9 \pm 5,7$ мм рт. ст.

Примечание. КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка.

При оценке состоятельности клапанного аппарата диагностированы недостаточность митрального клапана у 19 доноров и недостаточность трикуспидального клапана в 16 случаях. Функционирование аортального клапана во всех случаях было удовлетворительным.

При диагностике недостаточности одного из клапанов донорского сердца ТС дополнялась выполнением протезирования или реконструктивных методов пластики поврежденного клапана: в 15 случаях – аннулопластикой опорным кольцом митрального клапана, в 6 – аннулопластикой трикуспидального клапана.

Распространенность недостаточности трикуспидального клапана в послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде, от 18 до 47 ($33,4 \pm 2,9$) суток после ТС, при контрольном исследовании функции сердечного трансплантата были диагностированы следующие показатели недостаточности трикуспидального клапана: 0 степень – у 79 (22,1%) реципиентов; I степень – у 138 (38,7%) реципиентов; II степень – у 115 (32,2%) реципиентов; III степень – у 25 (7,0%) реципиентов.

Частота встречаемости значимой (II и III) степени недостаточности трикуспидального клапана в раннем послеоперационном периоде соста-

вила 39,2%. Спустя год после трансплантации регургитация II и III степени на трикуспидальном клапане трансплантированного сердца выявляется у 27,8% реципиентов, а в более поздние сроки – у 30,1% реципиентов (рис. 1).

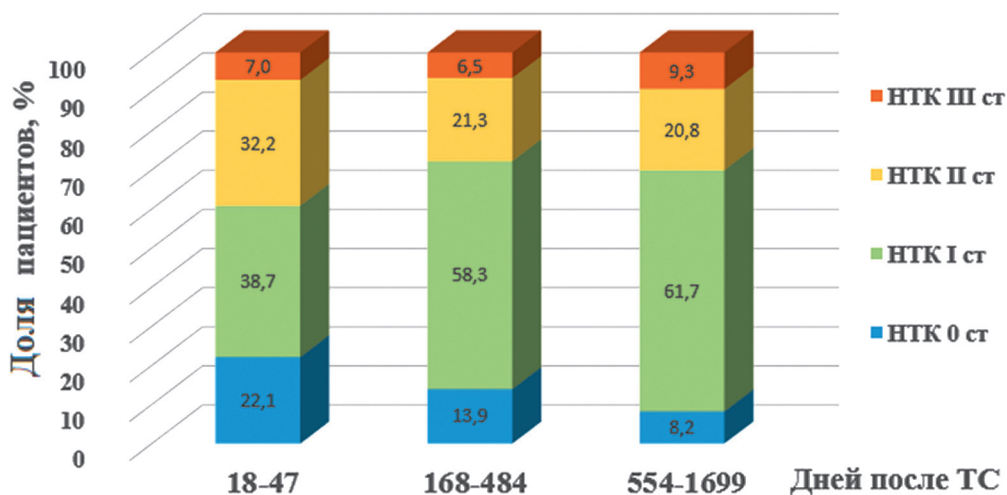


Рис. 1. Распространенность НТК у реципиентов сердца в различные сроки после трансплантации

Учитывая, что в исследование включены реципиенты, которым была произведена трансплантация за период 2013–2016 гг. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, и что указанная когорта составила более половины (59,5%) от всех реципиентов, оперированных в РФ за этот период времени, можно сделать обоснованное заключение о высокой распространенности НТК трансплантированного сердца в раннем посттрансплантационном периоде.

Исследование факторов, связанных с развитием недостаточности трикуспидального клапана, у реципиентов трансплантированного сердца

Изучение дотрансплантационных факторов, связанных с развитием недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца

Сравнительный анализ предоперационных факторов, потенциально связанных с развитием НТК, в группах реципиентов, сформированных в соответствии со степенью выраженности недостаточности трикуспидального клапана сердечного трансплантата, выявляемой спустя $33,4 \pm 2,9$ суток после трансплантации, представлен в табл. 2.

Таблица 2

**Сравнительный анализ дотрансплантационных факторов,
связанных с риском развития НТК трансплантированного сердца
в раннем послеоперационном периоде**

Показатель	НТК 0 ст.	НТК I ст.	НТК II ст.	НТК III ст.	Достоверность различий, p
1	2	3	4	5	6
Возраст, лет	44,5 ± 2,9	46,3 ± 2,2	47,1 ± 2,4	43,6 ± 5,8	0,27
Женский пол, %	19,0	13,8	12,2	24,0	0,33
Исходный диагноз, %:					
ДКМП	70,5	55,9	59,3	60	0,21
ИБС	25,6	40,4	33,6	36	0,18
Иное	3,9	3,7	7,1	4,0	0,31
Сахарный диабет, %	9,0	8,1	8,5	12,0	0,79
ПН до ТС, %	3,0	6,7	5,3	9,5	0,62
Креатинин до ТС, ммоль/л	114,9 ± 33,9	97,5 ± 11,7	110,9 ± 12,3	107,4 ± 19,2	0,556
UNOS, %:					
1 А	30	42,9	52,6	66,7	0,048
1 В	37,5	21,4	28,1	33,3	0,371
2	32,5	35,7	19,3	0	0,017
Кардиохирургические вмешательства в анамнезе, %	6,9	9,0	9,9	4,2	0,77
Диаметр корня аорты, см	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,8 ± 0,3	0,27
Максимальный размер левого предсердия, см	7,1 ± 0,4	6,7 ± 0,3	7,2 ± 0,3	6,9 ± 0,5	0,21
Максимальный размер правого предсердия, см	6,4 ± 0,3	6,4 ± 0,3	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,7	0,92
Правый желудочек, см	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,5 ± 0,3	0,74
КДО ЛЖ, мл	255,8 ± 32,9	269,4 ± 19,6	266,7 ± 19,1	275,4 ± 43,9	0,84
КДР ЛЖ, см	7,0 ± 0,5	6,9 ± 0,2	7,1 ± 0,3	6,9 ± 0,5	0,76
ФВ ЛЖ, %	28,5 ± 2,7	28,0 ± 1,9	28,8 ± 2,9	25,5 ± 3,2	0,66
Толщина МЖП, см	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,04	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,5
НАК 0 ст., %	58,5	64,2	62,1	66,7	0,89
НМК III ст., %	50,9	36,4	36,4	59,1	0,078

1	2	3	4	5	6
НТК III ст., %	37,7	25,2	29,5	59,1	0,013
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт. ст.	45,8 ± 2,9	45,9 ± 2,6	46,7 ± 3,1	48,8 ± 5,8	0,82

Примечание. ПН – почечная недостаточность; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; НАК – недостаточность аортального клапана; НМК – недостаточность митрального клапана; p – достоверность различий между пациентами с НТК умеренной и тяжелой степени (НТК II и НТК III) и пациентами с НТК легкой степени и без таковой (НТК 0 и НТК I).

Группы реципиентов, отличающихся по степени регургитации на трикуспидальном клапане, достоверно не различаются по полу, возрасту, причинам развития тяжести сердечной недостаточности. Не выявлено достоверного влияния наличия таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек, на развитие НТК в раннем послеоперационном периоде.

При анализе связи степени выраженности недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной в раннем послеоперационном периоде, с тяжестью состояния реципиентов до трансплантации сердца установлено, что значительная (II и III) степень регургитации на трикуспидальном клапане развивается достоверно чаще у пациентов, состояние которых было оценено как более тяжелое. У реципиентов, которые по классификации UNOS были отнесены к 1A классу, регургитация на трикуспидальном клапане достоверно и значительно выше, чем у реципиентов с менее тяжелым состоянием до трансплантации сердца ($p = 0,048$). У пациентов, чье состояние оценено как менее тяжелое (класс 2 по UNOS), степень недостаточности трикуспидального клапана была достоверно ниже, чем у реципиентов, состояние которых до трансплантации сердца оценено как более тяжелое ($p = 0,017$).

Достоверно установлено, что среди реципиентов, у которых выявлена в раннем послеоперационном периоде значимая степень регургитации на трикуспидальном клапане, чаще встречалась умеренная и тяжелая степень недостаточности трикуспидального клапана до трансплантации сердца ($p = 0,013$).

Изучение связанных с донором факторов, потенциально влияющих на развитие недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца

Сравнение проводили между реципиентами, которые в раннем послеоперационном периоде были разделены на группы в зависимости от

степени выраженности недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной на основании ультразвукового исследования сердца (табл. 3).

В ходе проведенного анализа обнаружена достоверная связь между возрастом доноров и степенью НТК, диагностированной у реципиентов спустя месяц после трансплантации (рис. 2).

Выявлена достоверная связь между значимой степенью недостаточности трикуспидального клапана и следующими показателями: полом донора (женским) ($p = 0,04$) и острым нарушением мозгового кровообра-

Таблица 3

Сравнительный анализ выраженности факторов, связанных с особенностями донора и характеристиками донорского сердца, потенциально влияющих на развитие НТК у реципиентов трансплантированного сердца в раннем послеоперационном периоде

Показатель	НТК 0 ст.	НТК I ст.	НТК II ст.	НТК III ст.	Достоверность различий, p
1	2	3	4	5	6
Возраст донора, лет	38,6 ± 2,5	41,7 ± 1,8	43,2 ± 2,1	43,6 ± 4,4	0,01
Женский пол донора, %	13,9	26,3	24,8	40	0,04
AB0-совместимость:					
Идентичные, %	89,9		78,9		0,27
Совместимые, %	10,1		20,4		0,037*
Причина смерти донора:					
ЧМТ, %	54,7		43,8		0,098*
ОНМК, %	42,7		55,8		0,046*
Иные, %	2,7		0,4		0,071*
Назначение инотропных средств донору:					
Нет, %	9,3	13,5	10,7	4,8	0,605
Допамин, %	24	22,2	13,6	14,3	0,237
Норадреналин, %	57	54	64,1	52,4	0,271
Допамин + Норадреналин, %	16	10,3	11,7	28,6	0,114
Диаметр корня аорты донора, см	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,3	0,26
Максимальный размер левого предсердия донора, см	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,2	4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,4	0,98
Максимальный размер правого предсердия донора, см	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	4,2 ± 1,2	0,21

1	2	3	4	5	6
Правый желудочек донора, см	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1	0,83
КДО ЛЖ, мл	101,2 ± 6,3	106,2 ± 5,6	105,9 ± 5,6	97,6 ± 11,6	0,44
КДР ЛЖ, см	4,6 ± 0,2	4,9 ± 0,6	4,7 ± 0,1	4,6 ± 0,2	0,59
ФВ ЛЖ, %	64,0 ± 2,2	64,2 ± 1,6	63,3 ± 2,1	66,4 ± 5,0	0,61
Толщина МЖП, см	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,12
НАК 0 ст., %	77,3	64,5	70,1	57,9	0,24
НМК 0 ст., %	56,1	46,7	57,5	52,6	0,45
НТК 0 ст., %	56,1	49,5	59,8	47,4	0,48
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт. ст.	27,3 ± 1,8	28,3 ± 1,6	26,1 ± 1,9	29,5 ± 2,7	0,16

Примечание. ЧМТ – черепно-мозговая травма; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; р – достоверность различий между пациентами с НТК умеренной и тяжелой степени (НТК II и НТК III) и пациентами с НТК легкой степени и без таковой (НТК 0 и НТК I); * – достоверность различий между пациентами без НТК (НТК 0) и с НТК различной степени (НТК I, НТК II и НТК III).

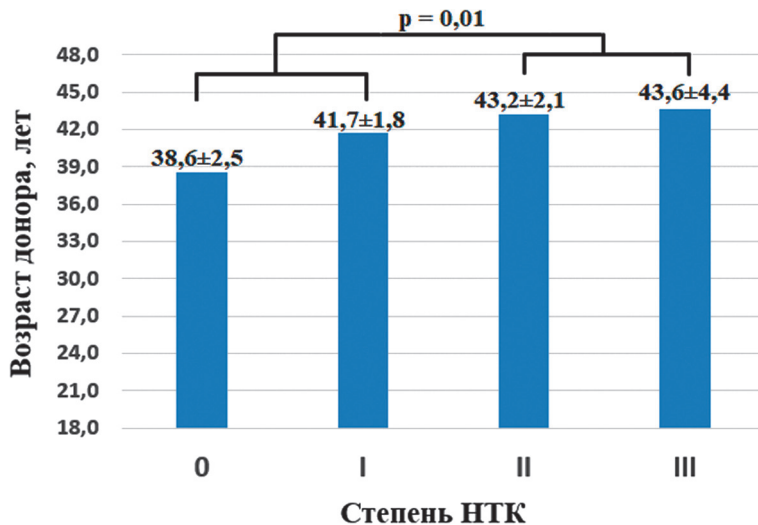


Рис. 2. Средний возраст доноров у реципиентов с различной степенью НТК, диагностированной в раннем послеоперационном периоде

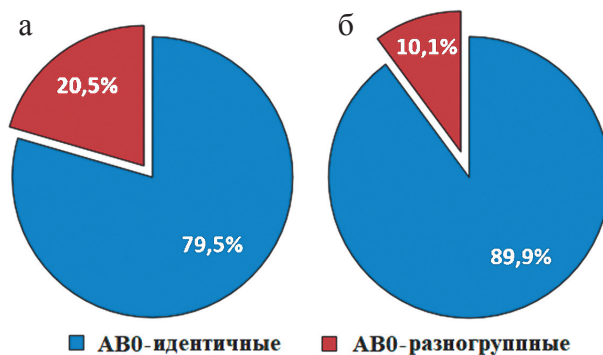


Рис. 3. Соотношение АВ0-идентичных и разногруппных трансплантаций сердца у реципиентов с НТК, диагностированной в раннем послеоперационном периоде (а), и без таковой (б)

щения как причиной смерти головного мозга донора ($p = 0,046$). Однако указанные зависимости могут быть обусловлены более старшим возрастом доноров женского пола и доноров, у которых смерть мозга наступала вследствие острого нарушения мозгового кровообращения.

Различия групп крови донора и реципиента, даже при условии соблюдения их совместимости, увеличивают риск развития регургитации на трикуспидальном клапане в ранние сроки после трансплантации (рис. 3).

Анализ показал, что различия в группах крови донора и реципиента не связаны ни с полом, ни с возрастом донора, ни с исходной тяжестью состояния реципиента.

Анализ связи периоперационных факторов, связанных с развитием недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца

Сравнение производилось между реципиентами, объединенными в группы по степени выраженности недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной по результатам ультразвукового исследования сердца в раннем послеоперационном периоде (табл. 4).

Не обнаружено зависимости между развитием несостоятельности трикуспидального клапана и методом трансплантации сердца (бикавальная или биатриальная методика).

Установлено, что у реципиентов с недостаточностью трикуспидального клапана II и III степени средние значения длительности искусственного кровообращения были достоверно выше по сравнению с реципиентами с незначительной (I) степенью НТК или у которых недостаточность не выявлена ($p = 0,04$).

При сравнительном анализе не выявлено достоверных различий между пациентами с имплантированным в предоперационном периоде аппа-

Таблица 4

Сравнительный анализ выраженности пери- и послеоперационных факторов, потенциально влияющих на развитие НТК у реципиентов сердца в раннем послеоперационном периоде

Показатель	НТК 0 ст.	НТК I ст.	НТК II ст.	НТК III ст.	Достоверность различий, p
1	2	3	4	5	6
Биатриальный метод ТС, %	26,6	20,4	34,8	16	0,912
Время ИК, мин	118,3 ± 8,6	118,5 ± 8,2	133,1 ± 9,1	120,0 ± 16,8	0,04
Время ишемии, мин	170,3 ± 14,6	161,4 ± 8,5	180,1 ± 14,6	171,8 ± 29,6	0,17
Имплантация системы обхода желудочков, дополненная ЭКМО, в предоперационном периоде, %	24,1	28,7	36,8	56	0,013
Имплантация осевого насоса АВК-Н в предоперационном периоде, %	1,3	1,5	5,3	0	0,16
ПН после ТС, % от числа пациентов	20,0	20,3	36,2	46,9	Хи-квадрат, p = 0,012
Гемодиализация после ТС, %	21,0	19,8	37,5	50	Хи-квадрат, p = 0,004
Креатинин после ТС, мк/дл	100,5 ± 23,3	106,7 ± 15,6	123,6 ± 21,9	131,1 ± 34,6	p = 0,286
ЭКС после ТС, %	40	41,7	53,8	33,3	0,691
Аннулопластика ТК, %	1,3	1,4	0,9	0	0,919
Диаметр корня аорты, см	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,3	0,41
Максимальный размер левого предсердия, см	6,7 ± 0,3	6,5 ± 0,2	7,0 ± 0,2	7,1 ± 0,6	0,003
Максимальный размер правого предсердия, см	6,4 ± 0,4	6,1 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,9 ± 0,7	0,002
Правый желудочек, см	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,2	0,30
КДО ЛЖ, мл	97,8 ± 5,6	97,4 ± 3,7	97,5 ± 4,1	92,0 ± 11,2	0,70
КДР ЛЖ, см	4,6 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,5 ± 0,2	0,60
ФВ ЛЖ, %	68,1 ± 1,2	69,1 ± 0,8	67,8 ± 1,8	66,8 ± 3,0	0,37

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6
Толщина МЖП, см	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,04	1,2 ± 0,1	0,82
НАК, %	11,3	18,8	17,5	40,9	0,03
НМК, %:					
0 степень	7,4	5,8	1,9	0	0,22
I степень	88,9	90	84,6	73,9	0,17
II степень	3,7	3,3	12,5	21,7	0,003
III степень	0	0,8	1	4,3	0,36

Примечание. ЭКС – электрокардиостимулятор; ТК – трикуспидальный клапан; ИК – искусственное кровообращение; ЭКМО – система обхода желудочков, дополненная экстракорпоральной мембранной оксигенацией; p – достоверность различий между пациентами с НТК умеренной и тяжелой степени (НТК II и НТК III) и пациентами с НТК легкой степени и без таковой (НТК 0 и НТК I).

ратом вспомогательного кровообращения на базе осевого насоса АВК–Н и пациентами без такового (p = 0,16).

Обнаружена статистически достоверная зависимость между необходимостью применения в дотрансплантационном периоде механической поддержки кровообращения – бивентрикулярного обхода, дополненного ЭКМО, и развитием значимой, II и III степени, регургитации на трикуспидальном клапане в ранние сроки после операции (p = 0,013). Но при оценке значимости последнего фактора следует учитывать, что пациенты, которым в дотрансплантационном периоде была применена система бивентрикулярного обхода, были старше (рис. 4).

Не обнаружено зависимости между развитием несостоятельности трикуспидального клапана и проведением аннулопластики трикуспидального клапана опорным кольцом.

Обнаружена достоверная связь между трикуспидальной недостаточностью и почечной недостаточностью, требующей проведения заместительной почечной терапии после трансплантации.

При сравнении размеров полостей сердца установлено, что у реципиентов с диагностированной 0 и I степенью регургитации на трикуспидальном клапане максимальные размеры левого предсердия были меньше, чем у реципиентов со II и III степенью регургитации (p = 0,003) (рис. 5).

Средние показатели размеров правого предсердия также достоверно различались между подгруппами реципиентов, разделенных по степени выраженности выявленной трикуспидальной недостаточности (p = 0,002).

Анализ полученных результатов выявил статистически значимую связь между развитием недостаточности трикуспидального клапана

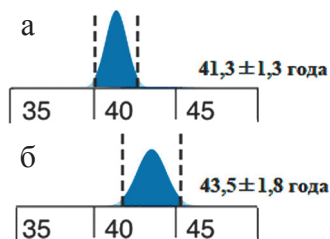


Рис. 4. Средний возраст доноров в группах реципиентов: а – с механической поддержкой кровообращения (МПК); б – без МПК ($p = 0,047$)

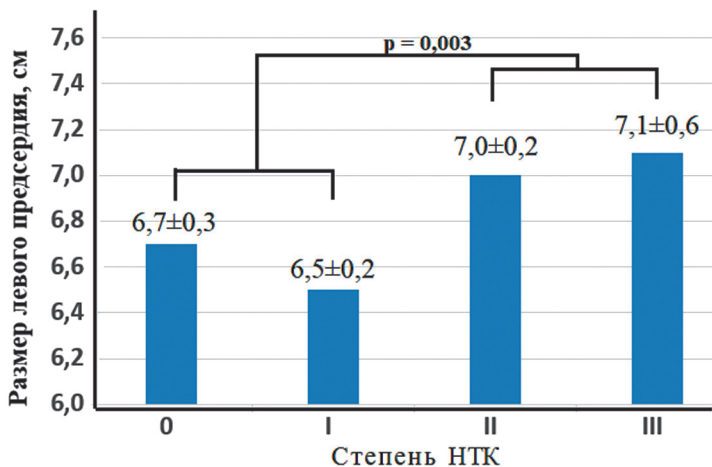


Рис. 5. Средние размеры левого предсердия у реципиентов с различной степенью недостаточности трикуспидального клапана, диагностированной в раннем послеоперационном периоде

трансплантированного сердца в раннем послеоперационном периоде и значимой степенью недостаточности аортального ($p = 0,03$) и митрального ($p = 0,003$) клапанов.

Изучение связи острого отторжения сердечного трансплантата с развитием недостаточности трикуспидального клапана, выявляемой через год после трансплантации

Изучено влияние эпизодов острого клеточного и гуморального отторжения, а также количества эндомикардиальных биопсий, проведенных реципиенту в течение первого года после трансплантации, на развитие недостаточности трикуспидального клапана в отдаленные сроки после трансплантации.

Сравнительный анализ числа эпизодов острого клеточного и гуморального отторжения и проведенных ЭМБ у пациентов с различной степенью

недостаточности трикуспидального клапана, развившейся в течение первого года после трансплантации сердца, показал отсутствие зависимости между количеством эпизодов острого клеточного ($p = 0,59$) и гуморального ($p = 0,052$) отторжения и выполненными в течение года биопсий ($p = 0,47$) и развитием трикуспидальной недостаточности.

Таким образом, на всех этапах трансплантации сердца обнаружены факторы, способствующие развитию недостаточности трикуспидального клапана, которая является распространенным осложнением, диагностируемым уже на ранних сроках после операции.

Прогностическое значение недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца, выявляемой в раннем посттрансплантационном периоде

Влияние недостаточности трикуспидального клапана, развившейся в раннем посттрансплантационном периоде, на анатомо-функциональные показатели трансплантированного сердца в отдаленном периоде

Проведен сравнительный анализ связи между диагностированной в раннем послеоперационном периоде недостаточностью трикуспидального клапана и выявленными при ультразвуковом исследовании анатомическими и функциональными показателями трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ связи между НТК, выявленной в раннем послеоперационном периоде, с анатомическими и функциональными показателями трансплантированного сердца в отдаленные сроки после трансплантации

Показатель	НТК 0 ст.	НТК I ст.	НТК II ст.	НТК III ст.	Достоверность различий, p
1	2	3	4	5	6
Диаметр корня аорты, см	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,4	0,43
Максимальный размер левого предсердия, см	6,6 ± 0,4	6,4 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,2 ± 0,6	0,06
Максимальный размер правого предсердия, см	6,0 ± 0,3	5,9 ± 0,3	6,4 ± 0,3	6,4 ± 0,7	0,036
Правый желудочек, см	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,1	2,9 ± 0,7	2,8 ± 0,3	0,61
КДО ЛЖ, мл	96,1 ± 5,7	99,9 ± 4,5	104,4 ± 5,2	101,1 ± 10,7	0,19
КДР ЛЖ, см	4,6 ± 0,1	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,2	0,091

1	2	3	4	5	6
ФВ ЛЖ, %	69,0 ± 1,6	66,7 ± 2,2	67,8 ± 1,2	66,6 ± 4,4	0,43
Толщина МЖП, см	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,04	1,2 ± 0,04	1,1 ± 0,03	0,26
Аортальная недостаточность, %	30,2	32,9	33,3	20	0,78
Митральная недостаточность, %:					
0 степень	2,3	4,1	2,7	0	0,82
I степень	93,2	93,2	92	68,8	0,016
II степень	4,5	2,7	5,3	31,2	<0,001
Трикуспидальная недостаточность, %:					
0 степень	48,9	6,6	2,6	0	<0,001
I степень	44,7	80,3	50	37,5	<0,001
II степень	4,3	10,5	36,8	43,8	<0,001
III степень	2,1	2,6	10,5	18,8	0,025
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт. ст.	33,3 ± 1,7	32,9 ± 1,6	36,2 ± 1,4	35,6 ± 3,1	0,008

Примечание. p – достоверность различий между пациентами с НТК умеренной и тяжелой степени (НТК II и НТК III) и пациентами с НТК легкой степени и без таковой (НТК 0 и НТК I).

Анализ показал, что умеренная и тяжелая степени недостаточности трикуспидального клапана, диагностированные в раннем послеоперационном периоде, связаны с изменением анатомо-функциональных показателей трансплантированного сердца в отдаленном периоде: увеличением размеров полости правого предсердия ($p = 0,036$) и повышением давления в легочной артерии ($p = 0,008$). Наличие значимой регургитации на трикуспидальном клапане в раннем периоде после ТС увеличивает риск развития в отдаленные сроки после трансплантации недостаточности митрального ($p = 0,003$) и трикуспидального ($p < 0,001$) клапанов, но не влияет на развитие недостаточности аортального клапана.

Изучение связи недостаточности трикуспидального клапана, развившейся в раннем посттрансплантационном периоде, с риском развития нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации

За время наблюдения были зафиксированы 115 нежелательных событий: смерть реципиента и дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая выполнения ретрансплантации. В период наблюдения умерли

97 пациентов, из них 47 – в первые 30 дней после трансплантации; 18 реципиентам потребовалось выполнить ретрансплантацию сердца. Средний период наблюдения составил $1361,6 \pm 36,9$ дня (95% ДИ: 1289,2–1434,1).

Согласно расчетам, средняя выживаемость без нежелательных событий в течение всего периода наблюдения в подгруппах реципиентов сердца, разделенных по степени диагностированной регургитации на трикуспидальном клапане, составила у пациентов с 0 степенью недостаточности $1570,8 \pm 33,4$ дня (95% ДИ: 1505,3–1636,4), с I степенью – $1440,4 \pm 55,6$ дня (95% ДИ: 1331,5–1549,3), со II степенью – $1391,1 \pm 70,0$ дня (95% ДИ: 1254,0–1528,4) и с III степенью – $1439,9 \pm 123,5$ дня (95% ДИ: 1197,7–1682,0).

При сравнительном анализе кривых выживаемости, выполненном при помощи логрангового метода, были выявлены достоверные различия ($p = 0,005$) между реципиентами сердца без недостаточности трикуспидального клапана и реципиентами сердца с недостаточностью I–III степени (рис. 6).

У реципиентов сердца с наличием регургитации на трикуспидальном клапане, выявляемой в раннем послеоперационном периоде, выживаемость

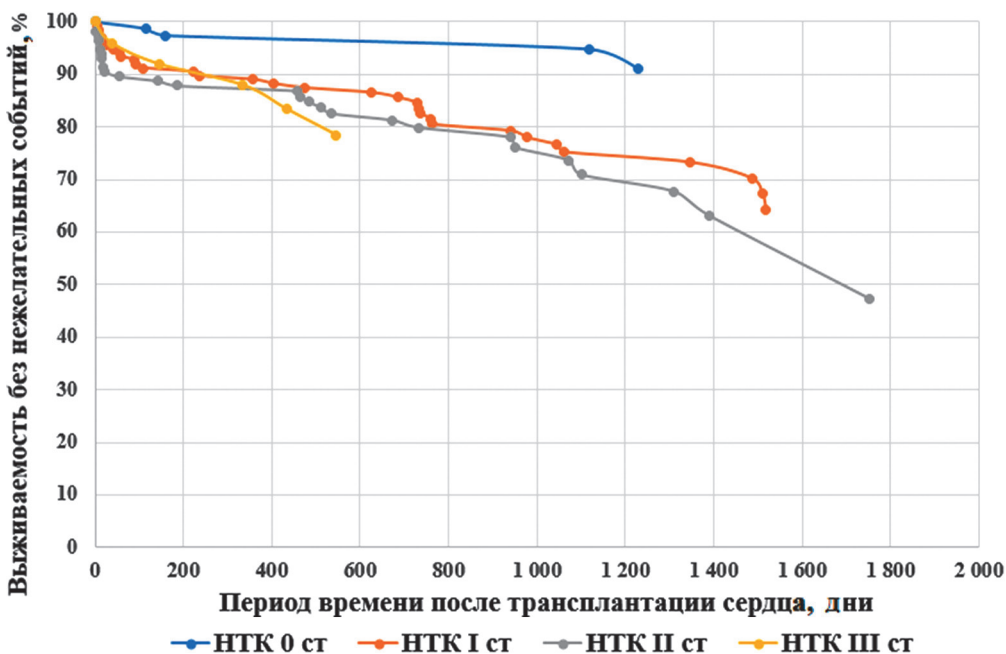


Рис. 6. Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов с различной степенью выраженности регургитации на трикуспидальном клапане, развившейся в течение раннего послеоперационного периода

мость без нежелательных событий в отдаленные сроки после трансплантации ниже по сравнению с реципиентами, у которых НТК выявлена не была. Вероятно, что выявленная на ранних сроках после трансплантации сердца НТК является одним из факторов, приводящих к дальнейшим изменениям конфигурации трансплантата и ухудшающих дальнейший прогноз трансплантации.

Результаты настоящего исследования показали, что недостаточность трикуспидального клапана, которая развивается у реципиентов сердца, непосредственно и негативно влияет на клинические результаты трансплантации. В настоящей работе охарактеризованы факторы, способствующие развитию недостаточности трикуспидального клапана, выявление и при возможности минимизация которых может являться эффективным способом профилактики развития этого осложнения. Вопросы лечения указанной патологии должны стать предметом специальных исследований.

Выводы

1. Частота развития недостаточности трикуспидального клапана, характеризующейся регургитацией II и III степени, в раннем посттрансплантационном периоде составляет 39,2%; распространенность регургитации на трикуспидальном клапане II и III степени среди реципиентов сердца, переживших год и три года после трансплантации, достоверно не различается и составляет соответственно 27,8 и 30,1%.
2. Развитие недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца не связано с полом и возрастом потенциального реципиента, исходным заболеванием, послужившим причиной развития сердечной недостаточности, наличием сопутствующего сахарного диабета, но чаще выявляется у пациентов с более тяжелым исходным состоянием (1A по классификации UNOS), а также с тяжелой недостаточностью трикуспидального клапана в период ожидания трансплантации сердца ($p = 0,048$ и $p = 0,013$ соответственно).
3. Возраст донора, трансплантация сердца реципиенту от донора с совместимой, но не идентичной по системе АВ0 группой крови, связаны с развитием недостаточности трикуспидального клапана в раннем послеоперационном периоде.
4. Факторами, способствующими развитию недостаточности трикуспидального клапана в течение месяца после трансплантации сердца, являются длительность искусственного кровообращения, использование бивентрикулярной поддержки кровообращения в до- или послеоперационном периоде, но не наличие имплантиро-

ванного устройства обхода левого желудочка на базе осевого насоса до трансплантации сердца.

5. Послеоперационными факторами, связанными с развитием недостаточности трикуспидального клапана, являются почечная недостаточность и необходимость в проведении заместительной почечной терапии; размеры левого и правого предсердий, недостаточность аортального и митрального клапанов сердечного трансплантата.
6. Количество перенесенных эпизодов острого клеточного или острого гуморального отторжения, как и число выполненных эндомиокардиальных биопсий, не влияют на развитие недостаточности трикуспидального клапана в отдаленном периоде после трансплантации.
7. Наличие в раннем послеоперационном периоде значимой (II и III степени) регургитации на трикуспидальном клапане сердечного трансплантата связано с изменением анатомо-функциональных показателей трансплантированного сердца в отдаленном периоде: увеличением размеров правого предсердия, более высокими значениями давления в легочной артерии, развитием недостаточности митрального и трикуспидального клапанов.
8. У реципиентов с недостаточностью трикуспидального клапана, диагностированной в раннем послеоперационном периоде, выживаемость без нежелательных событий в отдаленные сроки после трансплантации ниже ($p = 0,005$), чем у реципиентов с отсутствием регургитации на трикуспидальном клапане.

Практические рекомендации

1. Реципиенты сердца с недостаточностью трикуспидального клапана, выявленной в раннем послеоперационном периоде, представляют собой категорию больных с высоким риском развития нежелательных событий, в том числе смерти от всех причин и развития дисфункции трансплантата, требующей выполнения ретрансплантации сердца.
2. Потенциальные реципиенты сердца с более тяжелым состоянием (класс 1A по классификации UNOS) и с тяжелой регургитацией на трикуспидальном клапане представляют собой категорию больных с повышенным риском развития недостаточности трикуспидального клапана трансплантированного сердца.
3. Всем реципиентам сердца в раннем посттрансплантационном периоде и в отдаленные сроки после трансплантации показано регулярное неинвазивное исследование функции трикуспидального клапана с целью своевременной диагностики развития его несостоятельности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Орлов В.И., Саитгареев Р.Ш., Шевченко А.О.** Недостаточность трикуспидального клапана у реципиентов с трансплантированным сердцем // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 91–99.
2. **Шевченко А.О., Фараджов Р.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Орлов В.И., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л.** Ингибиторы АПФ у реципиентов сердца: результаты одноцентрового исследования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20. – № 4. – С. 14–21.
3. **Орлов В.И., Саитгареев Р.Ш., Тюняева И.Ю., Шевченко А.О.** Недостаточность трикуспидального клапана у реципиентов трансплантированного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 91–99.
4. **Шевченко О.П., Аксенова А.В., Улыбышева А.А., Можейко Н.П., Никитина Е.А., Орлов В.И., Стаханова Е.А., Шевченко А.О.** Сравнительный анализ диагностической значимости панелей биомаркеров у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 27–33.
5. **Gautier S., Shevchenko A., Mozheiko N., Gichkun O., Aksenova A., Ulybysheva A., Orlov V., Salikhova G., Shevchenko O.** Plasma ST2 before and after heart transplantation // *Transplant International*. – 2017. – Vol. 30. – P. 224.
6. **Шевченко А.О., Тюняева И.Ю., Никитина Е.А., Донцов В.В., Орлов В.И.** Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента улучшает прогноз у реципиентов сердца с гипертрофией миокарда сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. 19. – № 2. – С. 85.

Список сокращений

ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
МПК	– механическая поддержка кровообращения
НТК	– недостаточность трикуспидального клапана
ТС	– трансплантация сердца
ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России
ЭМБ	– эндомикардиальная биопсия

ЭхоКГ
NYHA
UNOS

- эхокардиографическое исследование
- Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
- некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов

СОВРЕМЕННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ВОЗВРАТНОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ 1-го ГЕНОТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Умрик Д.В., Цирульникова О.М.

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Хроническая инфекция вируса гепатита С (HCV, Hepatitis C virus, англ. вирус гепатита С) приводит к развитию тяжелых заболеваний печени (цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы), являясь ведущей причиной трансплантации этого органа у взрослых в развитых странах [Klempnauer J. et al., 2012; Thuluvath P.J. et al., 2010].

Реинфицирование трансплантата происходит у всех реципиентов печени с сохраняющейся виремией на момент операции и является значимым фактором, снижающим выживаемость как трансплантатов, так и реципиентов [Roche B. et al., 2008; Jothimani D. et al., 2016; Picciotto F.P. et al., 2007]. Рецидив HCV-инфекции протекает более агрессивно по сравнению с первичным заболеванием, приводя к развитию цирроза трансплантата у трети пациентов уже через 5 лет после операции, значительно ухудшая отдаленный прогноз [Готье С.В., 2008; Felmler D.J. et al., 2016].

Стандартные схемы противовирусной терапии (ПВТ) на основе препаратов интерферона и рибавирина, широко применявшиеся для лечения HCV-инфекции, имеют ряд ограничений после трансплантации печени. Это связано с невысокой эффективностью данной терапии (устойчивый вирусологический ответ достигается не более чем у 50% реципиентов с возвратной HCV-инфекцией, а при инфицировании наиболее распространенным в РФ и устойчивым к ПВТ вирусом 1-го генотипа – только около 20%) [Crespo G. et al., 2012; Zimmermann T. et al., 2007; Jain A. et al., 2010]. Кроме того, данная терапия имеет широкий спектр нежелательных явлений (гематологические, иммунологические, психические изменения); ее применение связано со значительным увеличением риска отторжения трансплантата [Crespo G. et al., 2012; Gonzalez S.A., 2010; Garcia J.H. et al., 2015]. В связи с этим начало ПВТ у реципиентов печени с рециди-

вом HCV-инфекции откладывалось до появления клинико-лабораторных признаков активного вирусного гепатита трансплантированной печени [Gane E.J., 2008; Wang C.S. et al., 2006; Watt K. et al., 2009].

В течение последних 5 лет появились и начали активно применяться препараты с прямым противовирусным действием, обладающие высокой эффективностью (устойчивый вирусологический ответ достигается у 95–100% пациентов) и широким профилем безопасности [Kwo P.Y. et al., 2014; Poordad F. et al., 2016; Brown R.S. et al., 2016; Tronina O. et al., 2017].

Указанные схемы применяются и у реципиентов печени для лечения рецидива HCV-инфекции, что приводит к значительному улучшению отдаленных результатов трансплантации у данной категории пациентов. Однако к настоящему времени не существует протоколов, включающих определение сроков начала и длительности лечения, назначение сопутствующей иммуносупрессивной терапии, тактику ведения и мониторингования во время курса ПВТ.

ПВТ, включающая паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир, является одной из схем, применяемой для лечения HCV-инфекции 1-го генотипа. Ее преимущество состоит в одновременном воздействии на все известные на сегодняшний день мишени вируса [Raedler L.A., 2015]. Однако в литературе описаны лишь единичные немногочисленные исследования (включающие от 5 до 35 пациентов), демонстрирующие применение данной схемы у реципиентов печени с рецидивом HCV.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России) накоплен уникальный для мировой практики опыт успешного лечения возвратного гепатита С 1-го генотипа после трансплантации печени с использованием современных противовирусных препаратов.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность применения современной безинтерфероновой противовирусной терапии при рецидиве HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-лабораторные особенности течения возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени.
2. Изучить особенности морфологических изменений трансплантатов печени у реципиентов с HCV-инфекцией 1-го генотипа в ранние и отдаленные сроки после трансплантации печени.

3. Определить влияние вирусных факторов на клиническую картину возвратной HCV-инфекции.
4. Оценить эффективность препаратов прямого противовирусного действия для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа.
5. Определить необходимость дополнительного включения рибавирина в протокол противовирусной терапии рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.
6. Оценить безопасность применения безинтерфероновой ПВТ для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Научная новизна

На основании проведенного анализа впервые охарактеризованы клинические, биохимические и гистологические особенности возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа у реципиентов, перенесших трансплантацию печени, что имеет важное значение для определения тактики ведения у этой когорты пациентов.

Новыми являются данные об эффективности безинтерфероновой схемы, включающей комбинацию трех препаратов прямого противовирусного действия (омбитасвир, паритапревир + ритонавир, дасабувир) для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у реципиентов печени.

Впервые у пациентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени изучена безопасность безинтерфероновой противовирусной терапии, оценены нежелательные явления, возникающие при приеме данных препаратов, определены методы их медикаментозной коррекции.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования сформулирован протокол лабораторно-инструментального обследования, разработана тактика ведения пациентов, получающих ПВТ в различные сроки после трансплантации печени, во время курса лечения и после его окончания.

Методология и методы исследования

В исследовании проведен анализ клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований до начала, во время и после окончания курса ПВТ у взрослых реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При рецидиве HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени выраженность лабораторных проявлений (активность цитолитических ферментов) и тяжесть некровоспалительных изменений выше в течение первого года после операции, нежели в отдаленные сроки. Стадия фибротических изменений трансплантата возрастает с увеличением срока, прошедшего после трансплантации печени.
2. Вирусные факторы (степень вирусной нагрузки, субтип вируса) не оказывают выраженного влияния на лабораторные показатели функции печени и интенсивность цитолитического и холестатического синдромов, а также на степень морфологических изменений трансплантата.
3. Эффективность безинтерфероновой противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир, составляет 100% вне зависимости от характера и скорости вирусологического ответа, стадии фиброза трансплантата, а также коррекции дозы рибавирина.
4. Применение противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир, безопасно при лечении рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени, что подтверждается невысокой частотой развития нежелательных явлений тяжелой степени (2,7%).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинических исследований (46 реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени, 37 из них завершили полный курс противовирусной терапии), применением современных клинических лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования и анализа.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка и усовершенствование технологий трансплантации органов и тканей в условиях тканевой несовместимости и от АВ0-несовместимых доноров» (2016–2017 гг.) и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата...» (2018–2020 гг.).

Апробация работы состоялась 18 июля 2018 года на совместной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, кафедры трансплантологии и

искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в отделении терапии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Содержание работы.

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

В исследование включены 46 пациентов после ортотопической трансплантации печени (32 мужчины и 14 женщин), в возрасте от 31 до 70 лет (средний возраст $47,9 \pm 9,7$ года). Критерием включения в исследование было наличие верифицированного рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

Заболеванием, приведшим к трансплантации печени, являлся декомпенсированный цирроз печени у 41 пациента (89,1%), у 5 пациентов он был осложнен развитием гепатоцеллюлярной карциномы (10,9%). 44 пациента (96,7%) перенесли трансплантацию целой печени от посмертного донора, 2 реципиента (4,3%) перенесли трансплантацию правой доли печени от родственного донора. Время после трансплантации печени составило $11,0 \pm 5,0$ месяца (от 2 месяцев до 25 лет).

Отбор пациентов, их обследование и лечение проводились в терапевтическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, а также на амбулаторном этапе.

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина (у 45 – такролимус, у 1 – циклоспорин), у части из них к терапии были добавлены цитостатики (микофеноловая кислота или микофенолата мофетил), ингибиторы mTOR (эверолимус).

37 пациентов завершили полный 24-недельный курс ПВТ, в которую входил стандартный набор противовирусных препаратов прямого действия: омбитасвир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг + дасабувир 500 мг (3D-терапия, Викейра Пак) и рибавирин. Доза рибавирина зависела от массы тела.

В связи с многократным увеличением концентрации ингибиторов кальциневрина на фоне приема данной ПВТ начальная доза такролимуса составила 0,5 мг/неделю, циклоспорина 25 мг через день, в дальнейшем кратность приема корректировалась под контролем концентрации в плазме крови. Доза такролимуса во время курса противовирусной терапии составляла от 0,5 мг 1 раз в 5 дней до 0,5 мг 1 раз в 14 дней, доза циклоспорина – от 25 мг через день до 25 мг в день.

Все пациенты проходили регулярное плановое обследование, включающее сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания, клинический осмотр, вирусологическое исследование, изучение общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, концентрации иммуносупрессантов в крови, общий анализ мочи. Пациентам выполнялись следующие инструментальные методы обследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости; мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, органов грудной клетки; магниторезонансная томография головного мозга, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, пункционная биопсия трансплантированной печени.

Для оценки состояния паренхимы печени, степени некровоспалительных изменений, вызванных рецидивом HCV-инфекции, и стадии фиброза перед началом ПВТ выполнялась пункционная биопсия трансплантата печени, полученные результаты оценивали с использованием полуколичественного метода, предложенного R.G. Knodell и по шкале METAVIR.

Оценку эффективности противовирусной терапии проводили через 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели после начала курса, а также через 4 и 12 недель после его завершения. Лечение считалось эффективным при достижении и сохранении авиремии через 12 недель после его окончания (достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО 12)).

Также оценивались лабораторные показатели функции печени и интенсивность цитолитического и холестатического синдромов. Лечение считалось эффективным при нормализации данных биохимических маркеров.

Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, выявленных на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных во время терапии препаратами прямого противовирусного действия (омбитасвир, паритапревир, ритонавир, дасабувир) и рибавирином. Учитывалась выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 24 (IBM SPSS Inc., США). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Для представления параметрических данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), верхние и нижние границы (%-го доверительного интервала – % ДИ); для описания непараметрических переменных использовалась медиана и интерквартильный размах (интервал между 25% и 75% percentилями). Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки связи количественных и качественных порядковых признаков рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Исследование демографических, клинических и лабораторно-инструментальных показателей проводили у всех 46 реципиентов печени с рецидивом HCV 1-го генотипа после трансплантации печени.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Количество пациентов	Процентное содержание
1	2	3
Мужчины	32	69,6%
Женщины	14	30,4%
Генотип		
Субтип 1a	3	6,5%
Субтип 1b	26	56,5%
1, субтип не определялся	17	37,0%
Стадия фиброза по METAVIR		
F0–F1	31	67,4%
F2	11	23,9%
F3	3	6,5%
F4	1	2,2%
Наличие ПВТ в анамнезе	22	47,8%

Окончание табл. 1

1	2	3
Сроки предшествующей ПВТ		
До трансплантации	15	32,6%
После трансплантации	5	10,9%
И до, и после	2	4,3%
Режим предшествующей ПВТ		
Пег-ИФН + рибавирин	16	34,7%
Пег-ИФН + рибавирин +ПППД	1	2,2%
ПППД	5	10,9%
Ответ на предыдущую ПВТ		
Рецидив	8	17,4%
Нет ответа	9	19,6%
Прекращена из-за нежелательных явлений	5	10,9%
Иммуносупрессивная терапия		
Такролимус	42	91,3%
Такролимус + микофенолаты	3	6,5%
Такролимус + эверолимус	1	2,2%
Циклоспорин	1	2,2%

Особенности клинического течения возвратной HCV-инфекции трансплантированной печени

Результаты проведенного анализа показали, что у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции отмечается повышение уровня цитолитических ферментов, причем интенсивность цитолиза достоверно выше в первые 12 месяцев после трансплантации печени, нежели в более отдаленные сроки. Интенсивность холестатического синдрома и показатели белково-синтетической функции печени достоверно не различаются у реципиентов на разных сроках после трансплантации печени (табл. 2).

В ходе исследования были выявлены положительные корреляционные связи между концентрацией основного иммунодепрессанта такролимуса и активностью АЛТ ($r = 0,71$) и АСТ ($r = 0,64$), что может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии большого объема иммуносупрессивной терапии на состояние трансплантата у реципиентов с HCV-инфекцией.

Изучение связи результатов морфологического исследования трансплантатов печени с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с возвратным HCV

Анализ взаимоотношения степени фиброза трансплантированной печени и времени, прошедшего после трансплантации печени, выявил до-

Таблица 2

Сравнительный анализ лабораторных показателей функции печени у реципиентов

Лабораторные показатели	Значение Медиана [Интерквартильный размах]		Достоверность различий (p)
	1-я группа (2–12 месяцев после ОТП) n = 31	2-я группа (13–302 месяца после ОТП) n = 16	
АЛТ, ед/л	73,2 [45,5; 100,5]	58,1 [37,5; 81,9]	0,05
АСТ, ед/л	62,3 [35,5; 109,7]	49,1 [32,5; 65,5]	0,05
ГГТ, ед/л	68,1 [28,4; 191,2]	68,0 [32,5; 122,5]	0,10
ЩФ, ед/л	172,4 [98,8; 273,2]	161,7 [91,3; 256,4]	0,23
Альбумин, г/л	40,0 [36,5; 42,5]	39,2 [37,1; 43,4]	0,46
Общий белок, г/л	70,2 [63,8; 77,6]	74,4 [59,9; 79,6]	0,23
Общий билирубин, мкмоль/л	18,1 [14,2; 24,5]	16,4 [13,5; 22,8]	0,25
Протромбиновый индекс по Квику, %	80,0 [72,0; 98,0]	82,0 [74,0; 102,0]	0,36

статистически значимую положительную корреляционную связь средней силы между этими показателями ($r = 0,66$, $p = 0,02$).

У реципиентов с меньшим сроком, прошедшим после ОТП (от 2 до 12 месяцев), средняя стадия фиброза по METAVIR составила $1 \pm 0,34$, у реципиентов, у которых после трансплантации прошло более 12 месяцев – $2 \pm 0,88$, это различие было достоверно значимо ($p = 0,00$).

Не было выявлено связи между стадией фиброза и интенсивностью цитолитического и холестатического синдромов.

Индекс гистологической активности (индекс Knodell) у пациентов, перенесших трансплантацию печени от 2 до 12 месяцев назад, был достоверно выше по сравнению с реципиентами, имеющими более поздние посттрансплантационные сроки, составляя $7,0 \pm 2,7$ и $5,2 \pm 2,8$ соответственно ($p = 0,05$).

У 37% исследуемых ($n = 17$) был выявлен гепатит с минимальной активностью процесса, у 54% ($n = 25$) – слабовыраженный гепатит, у 9% ($n = 4$) – умеренный гепатит.

Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ГГТ) была достоверно ниже у реципиентов с низкими значениями индекса гистологической активности, различия в активности ЩФ не обладали статистической значимостью (рис. 1).

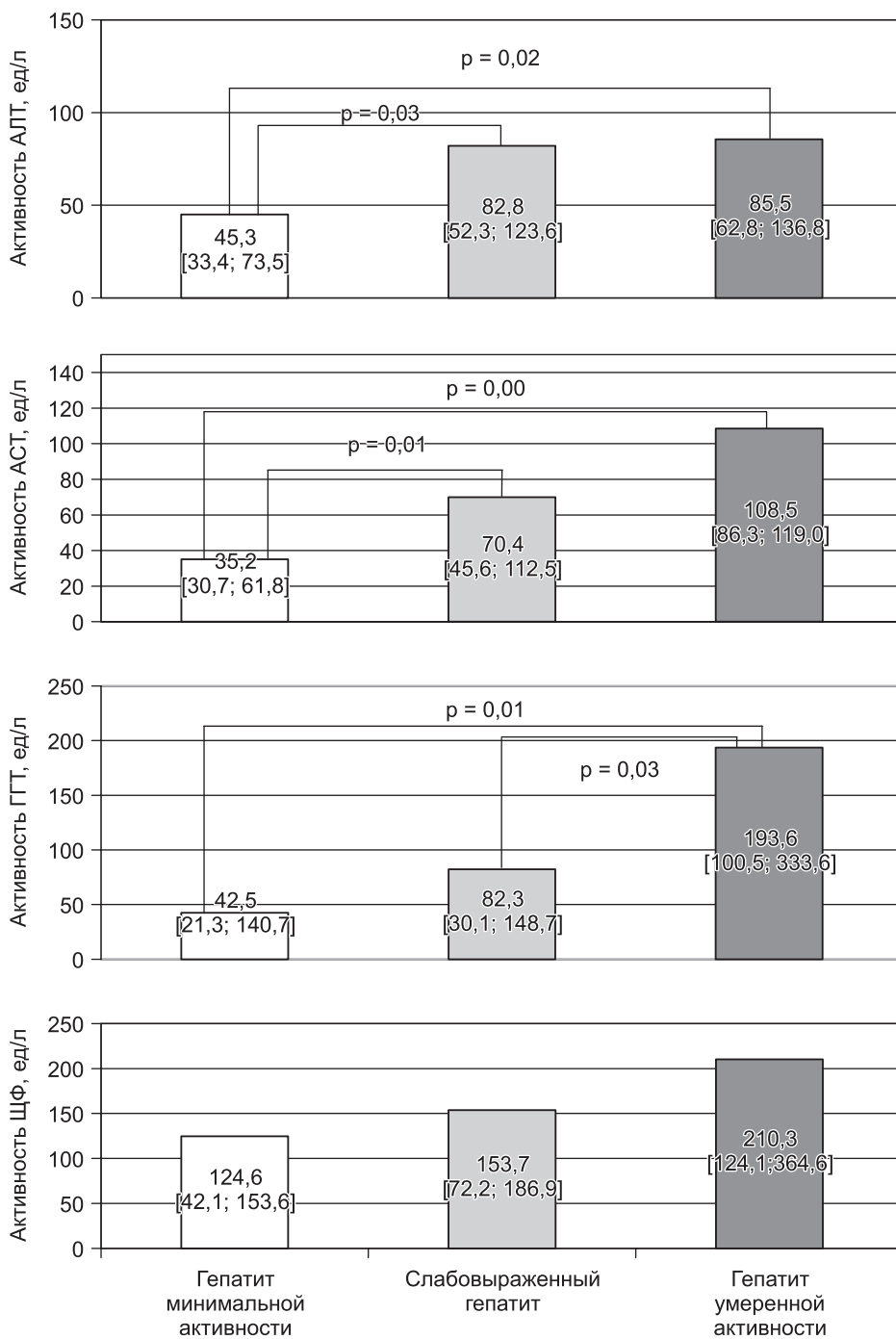


Рис. 1. Активность печеночных ферментов у реципиентов с разной активностью некровоспалительного процесса трансплантированной печени

Определение влияния вирусных факторов на клиническую картину возвратной HCV-инфекции

Степень вирусной нагрузки у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции варьировала в широких пределах. Минимальное значение составило 120 МЕ/мл, максимальное – $3,2 \times 10^7$ МЕ/мл, среднее – $4,7 \times 10^6$ МЕ/мл.

В ходе исследования не было выявлено влияния степени вирусной нагрузки и субтипа вируса (1a или 1b) на интенсивность цитолитического и холестатического синдромов, показатели белково-синтетической функции печени, а также степень морфологических изменений трансплантата.

В ходе сравнения лабораторных показателей выявлена слабая положительная корреляционная связь между степенью вирусной нагрузки и концентрацией иммунодепрессанта ($r = 0,22$, $p = 0,05$).

Изучение динамики клинических и биохимических показателей во время курса противовирусной терапии по безинтерфероновой схеме и после его окончания

С целью определения клинической эффективности ПВТ был проведен сравнительный анализ лабораторных показателей функции печени и интенсивности цитолитического и холестатического синдромов у реципиентов с рецидивом HCV-инфекции до начала лечения, через 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели от начала терапии, а также через 4 недели после завершения приема препаратов прямого противовирусного действия и рибавирина.

При анализе активности ферментов цитолитического синдрома было выявлено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ уже через 4 недели после начала курса противовирусной терапии по сравнению с исследованием до начала лечения (рис. 2).

Интенсивность холестатического синдрома также достоверно снижалась уже на 4-й неделе ПВТ и находилась в пределах референсных значений на протяжении последующего курса лечения и после его окончания (рис. 3).

Уровни общего билирубина, общего белка и альбумина, протромбиновый индекс по Квику находились в пределах референсных значений до начала терапии, на протяжении курса и через 4 недели после его окончания. По данным проведенного анализа не было выявлено статистически значимых изменений уровня исследуемых маркеров во время проведения противовирусной терапии.

На 4, 8 и 12-й неделе лечения имелась тенденция к гипербилирубинемии, однако не было доказано достоверных различий по сравнению с исходным уровнем концентрации общего билирубина ($p = 0,23$, $p = 0,32$, $p = 0,28$ соответственно). Повышение уровня билирубина выше референсных значений отмечалось у 10 пациентов, что составило 27,0%. Макси-

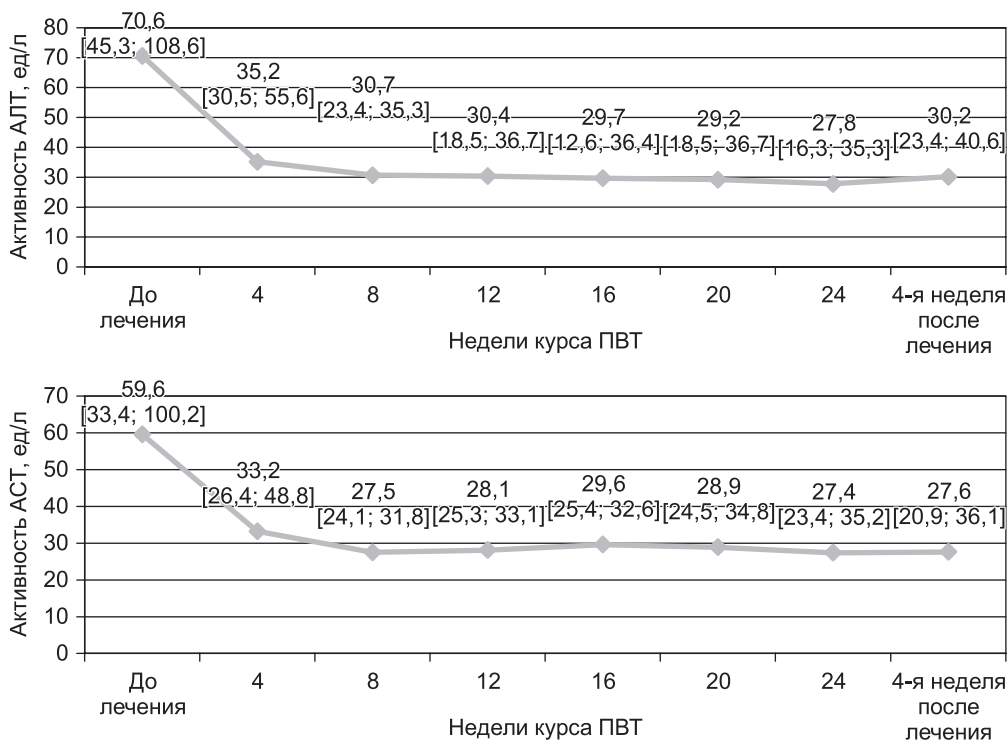


Рис. 2. Изменение показателей активности АЛТ и АСТ во время курса противовирусной терапии

мальная концентрация билирубина, зарегистрированная у 1 пациента на 12-й неделе терапии, составила 90,5 мкмоль/л, в дальнейшем отмечалась ее спонтанная нормализация.

Анализ динамики степени вирусной нагрузки во время курса терапии возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа препаратами прямого противовирусного действия

Для определения вирусологической эффективности ПВТ, включающей препараты прямого противовирусного действия паритапревир, ритонавир, омбитасвир, дасабувир и рибавирин, был проведен сравнительный анализ степени вирусной нагрузки у 37 реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа до начала лечения, через 4, 8, 12, 16, 20, 24 недели от начала терапии, а также через 4 и 12 недель после завершения приема данных препаратов (табл. 3).

Установлено, что снижение вирусной нагрузки вплоть до авиремии возникало уже на 4-й неделе ПВТ, однако у части реципиентов отмечалось наличие замедленной вирусной кинетики и вирусологические про-

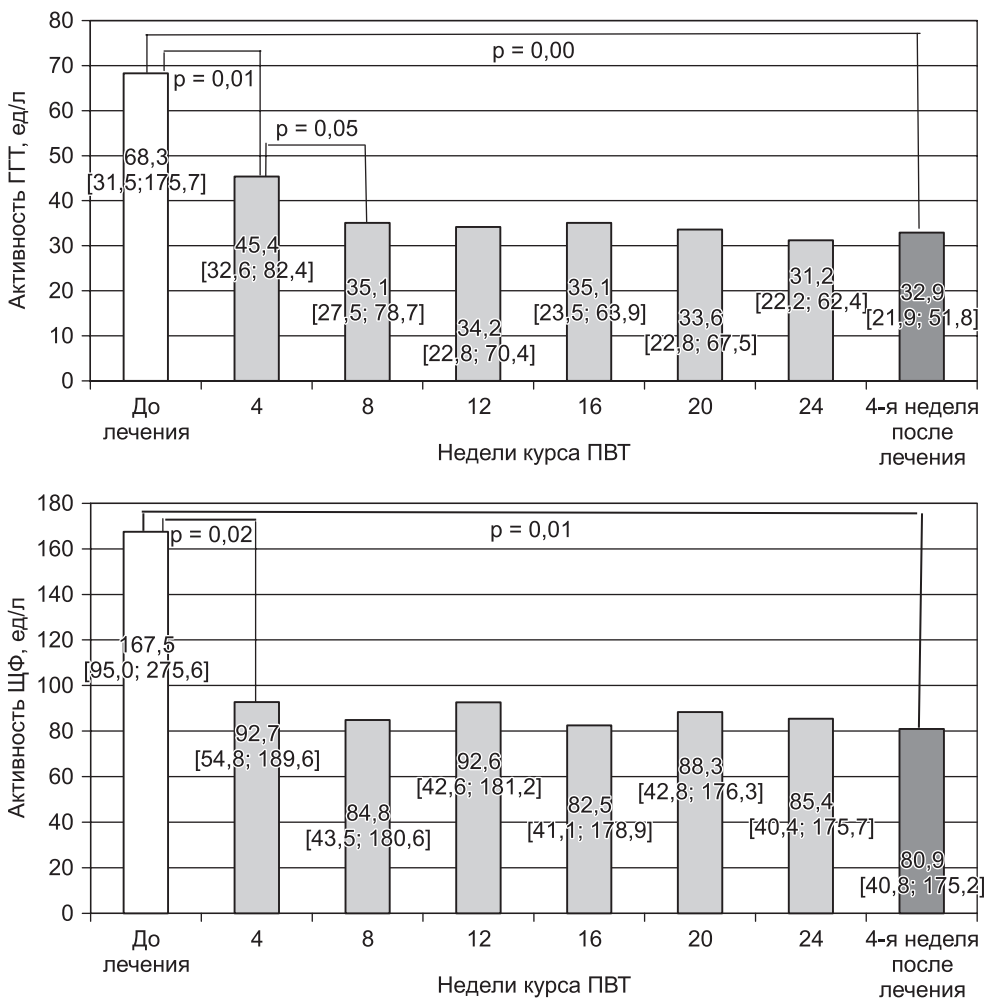


Рис. 3. Изменение активности ГТТ и ЩФ на фоне приема противовирусной терапии

рывы. Степень вирусной нагрузки у данных пациентов была невысокой и варьировала от 13 до $1,7 \times 10^3$ МЕ/мл.

Через 4 и 12 недель после завершения курса противовирусной терапии все 37 пациентов не имели репликации HCV. Таким образом, доля пациентов, достигших УВО 12, составила 100%.

Далее был проведен поиск факторов, влияющих на отсутствие быстрого вирусологического ответа и развитие вирусологических прорывов во время ПВТ. Не было выявлено достоверной связи между характером ответа на ПВТ с исходной степенью вирусной нагрузки ($r = 0,22$, $p = 0,2$), индексом гистологической активности по Knodell ($r = 0,11$, $p = 0,5$), ста-

Таблица 3

Вирусологическая эффективность паритапревира, ритонавира, омбитасвира, дасабувира в сочетании или без рибавирина у пациентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени

Сроки противовирусной терапии	Количество пациентов, достигших авиремии, n (%)	Количество пациентов с определяемой HCV РНК, n (%)
Во время курса лечения		
4-я неделя	20 (54,1)	17 (45,9)
8-я неделя	29 (78,4)	8 (21,6)
12-я неделя	32 (86,5)	5 (13,5)
16-я неделя	34 (91,9)	3 (8,1)
20-я неделя	37 (100)	0 (0)
24-я неделя	35 (94,6)	2 (5,4)
После завершения курса терапии		
4-я неделя	37 (100)	0 (0)
12-я неделя	37 (100)	0 (0)

дией фиброза по METAVIR ($r = -0,04$, $p = 0,83$), сроком, прошедшим после трансплантации печени ($r = -0,22$, $p = 0,2$), исходной активностью ферментов цитолитического и холестатического синдромов: АЛТ ($r = 0,09$, $p = 0,6$), АСТ ($r = 0,23$, $p = 0,17$), ГГТ ($r = 0,01$, $p = 0,96$), ЩФ ($r = 0,21$, $p = 0,86$).

Сравнение эффективности противовирусной терапии HCV-инфекции 1-го генотипа в сочетании или без рибавирина

Все пациенты, включенные в исследование, помимо препаратов прямого противовирусного действия (паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир) дополнительно получали рибавирин, суточная доза которого была назначена в зависимости от массы тела реципиента (от 800 до 1200 мг).

28 пациентов получали полную дозу рибавирина на протяжении всего курса лечения. В связи с развитием рибавирин-индуцированной гемолитической анемии 11 пациентам проведена коррекция дозы рибавирина (снижение на 200 мг/сут или полная отмена). В связи с достижением УВО 12 у всех пациентов, включенных в исследование, не было выявлено влияния редукции дозы рибавирина на эффективность ПВТ.

При сравнительном анализе влияния коррекции дозы рибавирина на характер ответа на ПВТ (медленная кинетика, наличие вирусологических прорывов) не было выявлено корреляционной связи ($r = 0,19$, $p = 0,2$).

Определение оптимальных сроков начала противовирусной терапии

В связи с полученными ранее данными, свидетельствующими о достоверном снижении интенсивности цитолитического и холестатического синдромов на фоне приема ПВТ, а также о достижении УВО 12 у всех пациентов, включенных в исследование, вне зависимости от времени, прошедшего после трансплантации печени, не были выявлены оптимальные сроки проведения ПВТ у реципиентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации.

Изучение нежелательных явлений во время курса противовирусной терапии и разработка алгоритмов их коррекции

В ходе проведения курса ПВТ были зарегистрированы следующие нежелательные явления.

1. Гематологические нежелательные явления

Гематологические осложнения во время курса лечения были представлены развитием рибавирин-индуцированной гемолитической анемии у 11 реципиентов (29,7%), тромбоцитопении – у 2 реципиентов (5,4%), лейкопении – у 2 пациентов (5,4%), нейтропении – у 1 пациента (2,7%).

Гемолитическая анемия развивалась на 4–16-й неделе (чаще на 8–12-й неделе) курса ПВТ. Установлено, что вероятность развития анемии коррелирует с исходно более низкими значениями гемоглобина до начала ПВТ ($r = -0,33$, $p = 0,05$). Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов до начала лечения выявил, что пациенты, у которых не было отмечено рибавирин-индуцированной гемолитической анемии, изначально имели достоверно более высокий уровень гемоглобина (рис. 4).

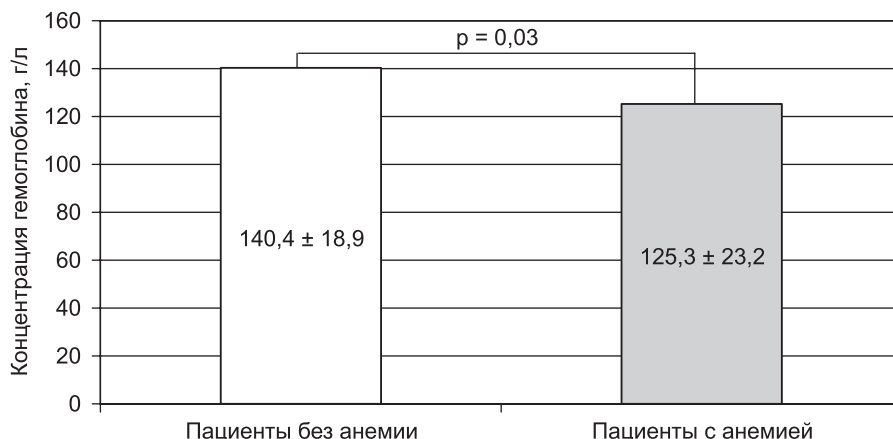


Рис. 4. Сравнительный анализ уровня гемоглобина у пациентов до начала курса ПВТ

Для коррекции проявлений рибавирин-индуцированной гемолитической анемии всем пациентам была выполнена коррекция дозы рибавирина: 3 пациента продолжили прием редуцированной дозы (меньше начальной суточной дозы на 200 мг), 8 пациентов прекратили прием рибавирина. Одному пациенту потребовалось введение препаратов рекомбинантного эритропоэтина альфа в течение 2 месяцев с положительным клиническим эффектом. Во время курса ПВТ не возникало необходимости в проведении гемотрансфузий.

Лейкопения была зарегистрирована у 2 пациентов (5,4%), у 1 из них – средней тяжести (количество лейкоцитов снизилось до $2,7 \times 10^9/\text{л}$) на 16-й неделе ПВТ, у одного – тяжелой степени (количество лейкоцитов составило $0,9 \times 10^9/\text{л}$), за счет развития нейтропении (количество нейтрофилов снизилось до $0,5 \times 10^9/\text{л}$) на 12-й неделе ПВТ, что клинически проявлялось общей слабостью, субфебрильной лихорадкой, афтозным стоматитом). Для коррекции нейтропении проводились инъекции рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека с положительным эффектом.

Транзиторная тромбоцитопения не имела клинических проявлений и не требовала медикаментозной коррекции.

2. Кожные нежелательные явления

Побочные эффекты со стороны кожных покровов в виде кожного зуда, сухости и аллергической сыпи были зарегистрированы у 6 пациентов (16,2%) на 8–16-й неделях ПВТ. Данные явления имели легкую степень, не требовали лечения или коррекции протокола ПВТ и купировались самостоятельно.

3. Проявления со стороны органов желудочно-кишечного тракта

Жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта в виде снижения аппетита, тошноты, диареи отмечались у 3 пациентов (8,1%) на 8–12-й неделе терапии, имели легкую степень и не требовали медикаментозного лечения.

У 10 пациентов (27%) на 8–20-й неделе терапии отмечалась транзиторная гипербилирубинемия. Максимальный уровень билирубина составил $90,0 \text{ мкмоль/л}$ у 1 пациента на 16-й неделе ПВТ, что клинически проявлялось появлением субиктеричности кожных покровов и видимых слизистых. У остальных пациентов с развившейся гипербилирубинемией уровень билирубина находился в пределах от 23 до 60 мкмоль/л . К 24-й неделе терапии уровень общего билирубина снизился до пределов референсных значений.

4. Астеновегетативный синдром

Жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке предъявляли 16 пациентов, что составило 43,2% от общего количества испытуемых.

Данные нежелательные явления отмечались с 4-й по 24-ю неделю терапии, были легкими и не требовали медицинского вмешательства.

5. Психоневрологические симптомы

Психоневрологические изменения легкой степени тяжести на фоне курса ПВТ, такие как раздражительность, тревога, снижение психоэмоционального фона, нарушение сна встречались у 5 реципиентов, что составило 13,5%. Не было зарегистрировано тяжелых психоневрологических нежелательных явлений, требующих медикаментозного лечения.

6. Отторжение трансплантата

На 12-й неделе курса противовирусного лечения у одного пациента (2,7%) по данным внеплановой пункционной биопсии трансплантата, выполненной в связи с повышением активности трансаминаз (АЛТ до 520 ед/л, АСТ до 450 ед/л), было диагностировано острое клеточное отторжение трансплантированной печени легкой степени (RAI 5 баллов). ПВТ была продолжена в полном объеме. Для лечения острого клеточного отторжения трансплантата пациенту была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в высоких дозах (1000 мг № 3) с положительным клиническим эффектом. В дальнейшем функция трансплантата оставалась стабильной.

В ходе лечения не было зарегистрировано ни одного случая развития необратимой дисфункции трансплантата печени, требовавшей выполнения ретрансплантации.

Летальность, ассоциированная с приемом паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира в сочетании или без рибавирина у реципиентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа, отсутствовала.

Количество пациентов с нежелательными явлениями разной степени тяжести, связанных с курсом ПВТ, представлено в табл. 4.

В табл. 5 представлены результаты распределения нежелательных явлений согласно разработанной в ходе исследования классификации, основанной на влиянии нежелательного явления на исход курса ПВТ.

Таким образом, в настоящем исследовании было продемонстрировано, что практически все нежелательные явления умеренной степени, требующие медикаментозного вмешательства, связаны с приемом рибавирина.

Таблица 4

Тяжесть нежелательных явлений, ассоциированных с противовирусным лечением возвратной HCV-инфекции

Степень тяжести	Количество пациентов	Процентное содержание
1	21	56,7%
2	11	29,7%
3	1	2,7%
4	0	0

Таблица 5

Нежелательные явления, ассоциированные с противовирусным лечением возвратной HCV-инфекции

Исход	Количество пациентов	Процентное содержание
Смерть пациента	0	0
Потребность в ретрансплантации	0	0
Коррекция дозы рибавирина	11	29,7%
Преждевременное прекращение курса ПВТ	0	0

Изучение влияния паритапревира, ритонавира, омбитасвира и дасабувира на функцию почек у реципиентов печени

По данным проведенного исследования не было выявлено отрицательного влияния данных препаратов на почечную функцию. Сравнительный анализ концентрации креатинина до начала терапии, на 4, 8, 12, 16, 20 и 24-й неделе терапии, а также спустя 4 недели после ее завершения проводился у всех реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа, получавших паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир в сочетании или без рибавирина в течение 24 недель ($n = 36$), за исключением одного пациента, получавшего постоянную заместительную почечную терапию по поводу хронической болезни почек 5D стадии в исходе мезангиокапиллярного HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита.

Средние значения концентрации креатинина в указанные сроки представлены на рис. 5.

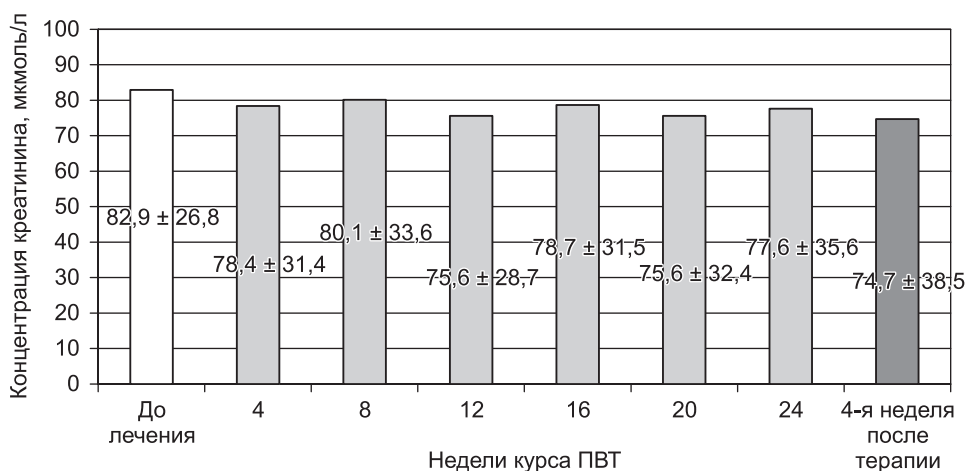


Рис. 5. Концентрация креатинина у пациентов во время курса противовирусной терапии

По данным статистического анализа не было получено достоверных различий между концентрациями креатинина до, во время и после окончания курса терапии ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе данного протокола ПВТ у пациентов со сниженной функцией почек, часто встречающейся у реципиентов печени, по сравнению с другими препаратами прямого противовирусного действия, вызывающими прогрессирующее почечной дисфункции.

В настоящем исследовании проведен анализ клинических, лабораторных, морфологических особенностей течения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени.

На основании полученных данных изучено применение противовирусной терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир в сочетании или без рибавирина, продемонстрирована их высокая эффективность и безопасность для лечения возвратной HCV-инфекции 1-го генотипа у реципиентов печени.

Выводы

1. У реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции отмечается повышение активности цитолитических ферментов, более выраженное в первые 12 месяцев после трансплантации по сравнению с таковым в отдаленные сроки (АЛТ 73,2 [45,5; 100,5] ед/л и 58,1 [37,5; 81,9] ед/л соответственно, $p = 0,05$; АСТ 62,3 [35,5; 109,7] ед/л и 49,1 [32,5; 65,5] соответственно, $p = 0,05$). Активность цитолитических ферментов коррелирует с концентрацией иммунодепрессанта в крови. Показатели интенсивности холестатического синдрома и белково-синтетической функции печени достоверно не различаются у реципиентов на разных сроках после трансплантации печени.
2. Стадия фиброза трансплантата, определяемая по шкале METAVIR, у пациентов, перенесших трансплантацию печени более 12 месяцев назад, выше, чем у реципиентов, перенесших трансплантацию в течение последнего года ($2 \pm 0,88$ и $1 \pm 0,34$ соответственно, $p = 0,00$). Степень некровоспалительных изменений, определяемая по шкале Knodell, достоверно выше у реципиентов в течение первых 12 месяцев после трансплантации по сравнению с более поздними сроками ($7,0 \pm 2,7$ и $5,2 \pm 2,8$ соответственно, $p = 0,05$).
3. Степень вирусной нагрузки и субтип вируса гепатита С не влияют на лабораторные показатели функции печени и интенсивности цитолитического и холестатического синдромов, а также на степень морфологических изменений трансплантатов ($p > 0,05$). Степень виремии положительно коррелирует с концентрацией иммунодепрессанта в крови ($r = 0,22$, $p = 0,05$).

4. Эффективность противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир в сочетании с рибавирином или без него, составляет 100%, вне зависимости от скорости вирусологического ответа, наличия или отсутствия вирусологических прорывов, стадии фиброза трансплантата и времени, прошедшего после трансплантации печени.
5. Устойчивый вирусологический ответ достигается у всех реципиентов с рецидивом HCV-инфекции 1-го генотипа после трансплантации печени, вне зависимости от коррекции дозы рибавирина во время курса противовирусной терапии.
6. Применение безинтерфероновой противовирусной терапии, включающей паритапревир, ритонавир, омбитасвир, дасабувир в сочетании с рибавирином или без него, приводит к развитию тяжелых нежелательных явлений у 2,7% реципиентов, что свидетельствует о безопасности применения данной схемы для лечения рецидива HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Практические рекомендации

1. Для определения тяжести возвратного гепатита следует проводить морфологические исследования трансплантированной печени, так как изменения биохимических показателей белково-синтетической функции печени и интенсивности цитолиза могут не отражать степень некрвоспалительных изменений и стадии фиброза трансплантата.
Наиболее активный некрвоспалительный процесс (9–12 баллов по шкале Knodell, что соответствует умеренной гистологической активности гепатита) отмечается у пациентов со сроком после трансплантации, составляющим 5,5 [4,5; 7,5] месяца после трансплантации печени.
2. Во время приема данной схемы ПВТ необходимо снижение дозы иммунодепрессантов и тщательный мониторинг их сывороточной концентрации.
При снижении концентрации гемоглобина менее 100 г/л показано уменьшение суточной дозы рибавирина на 200 мг, при снижении уровня гемоглобина менее 90 г/л – отмена рибавирина, ниже 80 г/л – отмена рибавирина и назначение препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина альфа.
3. При развитии нейтропении (количество нейтрофилов менее 1500/1 мкл) показано назначение рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека.

4. Преждевременное завершение курса ПВТ рекомендовано только при развитии тяжелых или крайне тяжелых нежелательных явлений терапии, не купируемых медикаментозно.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Цирульникова О.М., Милосердов И.А., Максимова Н.А., Егорова Е.Т., Маломуж О.И., Умрик Д.В. Опыт применения безинтерфероновой схемы при хронической HCV-инфекции у реципиентов после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX (приложение). – С. 88–89.
2. Цирульникова О.М., Умрик Д.В. Противовирусная терапия гепатита С 1-го генотипа после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX. – № 3. – С. 105–115.
3. Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Милосердов И.А., Егорова Е.Т., Латыпов Р.А. Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 61–68.
4. Цирульникова О.М., Умрик Д.В., Милосердов И.А., Егорова Е.Т., Маломуж О.И. Лечение хронического гепатита С 1-го генотипа после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX (приложение). – С. 67–68.
5. Умрик Д.В., Цирульникова О.М., Милосердов И.А., Латыпов Р.А., Егорова Е.Т. Опыт эффективной противовирусной терапии у реципиента печени с возвратной HCV-инфекцией 1-го генотипа (клиническое наблюдение) // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 54–60.

Список сокращений

HCV	– Hepatitis C virus
ПВТ	– противовирусная терапия
ОТП	– ортотопическая трансплантация печени
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
УВО	– устойчивый вирусологический ответ
Пег-ИФН	– пегилированный интерферон
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаргатаминотрансфераза
ГГТ	– гамма-глутамилтранспептидаза
ЩФ	– щелочная фосфатаза

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Устин С.Ю., Попцов В.Н.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

В настоящее время трансплантация сердца является наиболее эффективным методом лечения пациентов с необратимыми приобретенными и врожденными заболеваниями сердца, которые сопровождаются развитием тяжелой застойной сердечной недостаточности и высоким риском летального исхода. Дефицит донорских органов ограничивает выполнение трансплантации сердца всем нуждающимся в данной операции пациентам, поэтому перед нами стоит задача рационального использования донорского пула [Laks H. et al., 2003]. Недостаточное количество донорских органов позволяет нам говорить о трансплантации сердца от доноров с расширенными критериями (субоптимальные доноры), в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка, определенным категориям потенциальных реципиентов, которые включены в так называемый «альтернативный лист» [Patel J., Kobashigawa J.A., 2004].

В настоящее время мировым медицинским сообществом не выработано единого мнения о целесообразности использования сердец от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка. Проведенные ранее медицинские научные исследования показали, что пересадка сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка более либо равной 1,2 сантиметра связана с риском развития осложнений раннего и отдаленного посттрансплантационных периодов [Aziz S. et al., 1997; Marelli D. et al., 2000]. С другой стороны, недавно проведенные зарубежные исследования продемонстрировали удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты трансплантации донорского сердца с толщиной миокарда левого желудочка от 1,2 до 1,4 сантиметра пациентам, которым требовалась неотложная пересадка [Goland S. et al., 2008]. Исследователями также не исключается возможность выполнения трансплантации сердца с более выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.

В последние несколько лет программа трансплантации сердца в ФГБУ «Национальный медицинский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова») успешно развивается. Ежегодно увеличивается число трансплантаций сердца от доноров с расширенными критериями, в том числе с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка. Накопленный многочисленный опыт ТС от доноров с ГМЛЖ может представлять бесспорный интерес для развития отечественной трансплантологии.

Цель исследования

Обосновать эффективность выполнения трансплантации сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ предтрансплантационного клинического, лабораторного и инструментального обследования реципиентов сердца, которым была выполнена трансплантация донорского сердца без гипертрофии миокарда левого желудочка и с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более.
2. Провести сравнительный анализ клинического, лабораторного и инструментального обследования доноров сердца с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более и без гипертрофии.
3. Исследовать особенности восстановления насосной функции сердечного трансплантата при пересадке донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более.
4. Определить результативность трансплантации сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более.
5. Выработать протокол подготовки и выполнения трансплантации сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка.

Научная новизна

По данным проведенного нами исследования выявлена высокая результативность выполнения трансплантации донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более реципиентам, значимая часть из которых имела неотложные показания к ее выполнению.

Впервые проведено изучение посмертных доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более.

Получены новые данные о характере восстановления начальной функции сердечного трансплантата с умеренной и выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка.

Исследовано влияние гипертрофии миокарда левого желудочка сердечного трансплантата на ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца.

Теоретическая и практическая значимость

На основе полученных данных научного исследования разработаны практические рекомендации по определению критериев использования донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка для последующей трансплантации в зависимости от результатов общеклинического, лабораторного и инструментального обследования сердечного донора. Трансплантация сердца с гипертрофией левого желудочка не сопровождается увеличением частоты случаев развития ранней дисфункции сердечного трансплантата, а также не сопровождается повышением уровня госпитальной летальности. Это обосновывает ее выполнение с целью увеличения доступности трансплантации сердца как радикального метода лечения терминальной застойной сердечной недостаточности, прежде всего у потенциальных реципиентов с неотложным статусом.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы инструментальные и лабораторные методы исследований и методы статистической обработки полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

Реципиенты, которым была выполнена трансплантация донорского сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более, отличаются от реципиентов с пересаженным сердцем без гипертрофии более значимыми проявлениями хронической сердечной недостаточности и функциональными расстройствами. Реципиенты исследуемой группы чаще нуждались в неотложной трансплантации сердца, у них отмечалась большая частота перенесенного оперативного вмешательства на открытой грудной клетке, а также более высокий уровень легочной гипертензии. Выполнение трансплантации сердца таким реципиентам сопряжено с большей необходимостью использования механической поддержки кровообращения на дотрансплантационном этапе. Результаты отдаленной выживаемости реципиентов исследуемой группы сопоставимы с результатами трансплантации сердца у реципиентов без гипертрофии миокарда: уровень госпитальной, одно-, трех- и пятилетней

выживаемости пациентов, которые перенесли трансплантацию сердца от доноров с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более, не отличается от таковых при пересадке донорского сердца без гипертрофии.

Степень достоверности и апробация

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обоснована объемом выборки: 696 реципиентов сердца, из них 160 – те, которым выполнена трансплантация сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более. Для расчета цифровых показателей применялись современные методы статистической обработки данных. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.) (регистрационный номер АААА-Ф15-115120850108-6).

Апробация работы состоялась 3 сентября 2018 года на совместном заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 17–19 сентября 2018 г.).

Внедрение в практику

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику отделения анестезиологии-реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск), центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), а также в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 696 реципиентов сердца – 594 (85,1%) мужчины и 102 (14,9%) женщины, которым выполнили ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС) в возрасте от 10 до 78 лет в период 01.01.2011 г. – 31.12.2017 г.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки / задней стенки левого желудочка от 1,2 сантиметра и более) донорского сердца была выявлена у 348 сердечных доноров, чьи сердца были использованы для последующей трансплантации, что составило 50,0% от общего количества пересадок сердца, выполненных за анализируемый период. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) варьировала от 1,2 до 2,6 ($1,45 \pm 0,25$) сантиметра, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – в пределах $1,35 \pm 0,24$ сантиметра. Количество донорских сердец с ГМЛЖ 1,5 сантиметра и более (**основная группа, n = 160**) составило 23,0% от общего количества донорских сердец (n = 696), или 46,0% от общего количества донорских сердец с толщиной левого желудочка 1,2 сантиметра и более. Количество донорских сердец без ГМЛЖ (**контрольная группа, n = 348**) составило 50,0% от общего количества пересадок сердца, выполненных за анализируемый период.

Средний возраст реципиента сердца составил $46,5 \pm 13,1$ года, вес – $78,4 \pm 19,1$ кг, индекс массы тела – $27,1 \pm 1,7$ кг/м². Группа крови реципиента: 0 (I) – 190 (27,2%), А (II) – 263 (37,7%), В (III) – 162 (23,2%), АВ (IV) – 83 (11,9%).

Основными заболеваниями, приведшими к терминальной застойной сердечной недостаточности и необходимости выполнения ОТС, являлись: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (n = 372; 53,3%), ишемическая болезнь сердца (n = 261; 37,4%), рестриктивная кардиомиопатия (n = 6; 0,8%), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) (n = 13; 1,95%), перипортальная кардиомиопатия у беременных (n = 4; 0,6%), декомпенсированный порок аортального клапана (n = 12; 1,7%), декомпенсированный ревматический порок митрального клапана (n = 3; 0,4%), аритмогенная дисплазия правого желудочка (n = 4; 0,6%), ранняя дисфункция сердечного трансплантата (n = 8; 1,1%), поздняя (отдаленная) дисфункция сердечного трансплантата (n = 15; 2,1%).

У 82 (11,7%) реципиентов ранее были выполнены различные оперативные вмешательства на открытой грудной клетке, включая имплантацию системы длительного левожелудочкового обхода ($n = 12$; 1,7%): АВК-н ($n = 10$), Incor ($n = 1$), HeartWare ($n = 1$).

У 184 (26,4%) реципиентов применили предтрансплантационную механическую поддержку кровообращения методом ВАБК ($n = 3$) и ВА ЭКМО ($n = 181$).

Выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Василенко и Стражеско соответствовала IА стадии у 15 (2,1%), IБ стадии – у 501 (72,0%), III стадии – у 182 (25,9%) реципиентов. Выраженность функциональных нарушений при хронической сердечной недостаточности по классификации NYHA соответствовала III функциональному классу у 353 реципиентов (51,2%), IV функциональному классу – у 395 реципиентов (48,8%).

Неотложность выполнения трансплантации сердца соответствовала IА статусу по UNOS у 192 реципиентов (27,5%), IВ статусу – у 121 реципиента (17,3%), II статусу – у 385 реципиентов (55,2%).

Все пациенты были обследованы в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по программе потенциального реципиента с целью определения показаний, а также исключения абсолютных и относительных противопоказаний к выполнению трансплантации сердца, после чего были внесены в лист ожидания. В нашей клинике выполнялось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное предоперационное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ, коронароангиография, перфузионная томосцинтиграфия миокарда, катетеризация правых отделов сердца, лабораторные исследования и др.), направленное на определение выраженности расстройств системной и центральной гемодинамики, наличия и выраженности органических нарушений, а также наличия и выраженности сопутствующей патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Во всех наблюдениях (основная группа, $n = 160$) для трансплантации использовались сердца от доноров с констатированной смертью головного мозга. Возраст сердечного донора составил от 19 до 64 лет ($46,9 \pm 10,9$ (медиана 48,0) лет) и был старше, чем у реципиентов контрольной группы ($37,0 \pm 11,0$ (медиана 37,0) года). Большую часть (84,9%) составили доноры в возрасте старше 40 лет, доля которых была больше, чем в контрольной группе – соответственно 85,6% против 41,1%. По сравнению с контрольной группой доля сердечных доноров женского пола имела тенденцию быть больше в группе трансплантации сердца с ГМЛЖ 1,5 см и более – соответственно 26,6% против 19,0%.

Для консервации сердечного трансплантата использовался метод фармакохолодовой кардиopleгии раствором Bretschneider-НТК (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, «Кустодиол» 3000 мл), который вводился в ко-

рень аорты после того, как был наложен аортальный зажим. Операцию трансплантации сердца производили по одной из используемых в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова» хирургических методик: предсердной (Lower R.R., Stofer R.S., Shumway N.N., 1961), кава-кавальной (Yacoub M., 1990; Dreyfus G., 1991) или комбинированной, при которой из стенки правого предсердия формируется тканевый «мостик», для соединения верхней и нижней полых вен (Шумаков В.И., 2006).

Многокомпонентная общая анестезия при трансплантации сердца была применена у всех пациентов в основной и контрольной группах. Для введения анестезиологических, кардиотонических и вазопрессорных препаратов использовались автоматические перфузоры Perfusor Compact (B Braun, Германия), синхронизированные с анестезиологической станцией FM Controller (B Braun, Германия).

Искусственное кровообращение проводилось при помощи аппаратов Stockert (фирма Stockert Ins., Германия). Перфузия была проведена в неппульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,4–2,5 л/мин/м², среднее артериальное давление поддерживали на уровне 60–80 мм рт. ст., содержание гемоглобина в крови поддерживали на уровне не менее 75 г/л.

Искусственную вентиляцию легких проводили при помощи аппарата Kion (Siemens Elema AB, Швеция), FiO₂ на уровне 0,4–0,9, дыхательный объем 8,5 ± 0,3 мл/кг и уровень положительного давления конца выдоха 3–5 см вод. ст.

Под ранней дисфункцией сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся в первые 24 часа после ТС вследствие различных неиммунологических и иммунологических причин. Под отсроченной дисфункцией сердечного трансплантата подразумевали нарушение насосной функции сердечного трансплантата, развившееся вследствие неиммунологических и иммунологических причин спустя 24 часа после ТС.

С целью мониторинга гемодинамики нами использовалась модульная мониторинговая система Agilent M1167A (Phillips). В проведенном исследовании интраоперационно нами определялись показатели газового, кислотно-основного, биохимического и электролитного состава крови.

Диагноз острого повреждения почек устанавливался нами в соответствии с критериями AKIN (2007 г.) [Thomas M.E. и соавт. 2015]. Острое повреждение почек диагностировалось при наличии одного из следующих критериев: 1) повышение креатинина плазмы на 26 мкмоль/литр от исходного уровня за 48 ч; 2) повышение креатинина плазмы в 1,5 раза от базового уровня, которое точно или предположительно произошло в течение недели; 3) выделение мочи менее 0,5 мл/кг/ч более 6 часов подряд. Непрерывная заместительная почечная терапия (ЗПТ) методом постоянной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) или постоянной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ) проводилась на аппарате

Multifiltrate, гемодиальтрах FX60 и FX80 (Fresenius Medical Care, Германия).

Для определения степени поражения при болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) проводили коронароангиографию на 5–7-й день после ТС и применяли классификацию, предложенную S.Z. Gao и соавт. в 1988 г. [Gao S.Z. и соавт. 1988].

Первую эндомикардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли на 5–7-й день после трансплантации, далее в течение 1 года – каждые три месяца; в последующем 1 раз в год, либо в случае ухудшения клинического состояния. Острое клеточное отторжение подразделялось (0R, 1R, 2R и 3R степень) в соответствии со стандартизированной морфологической классификацией ISHLT от 2004 г.

Иммуногистохимическую степень (pAMR 0, pAMR 1 (H⁺), pAMR 1 (I⁺), pAMR 2, pAMR 3) антителообусловленного (гуморального) отторжения трансплантата оценивали в соответствии с классификацией ISHLT от 2013 г.

Для прогнозирования риска летального исхода в ранние сроки после ТС использовали шкалу риска ранней летальности реципиентов сердца, предложенную J. Trivedi и соавт. (2016 г.) [Trivedi J.R. et al., 2016].

Статистическая обработка данных исследования выполнялась нами при помощи электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (Start Soft Inc. США), Biostat и SPSS. Нормальность распределений оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различия между группами с нормальным распределением рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, между группами с асимметричным распределением – U-критерием Манна–Уитни. Достоверность различия между предыдущим и последующим этапом в группе рассчитывалась ранговым дисперсионным анализом Фридмана. Для сравнения частот бинарного исхода использовали кси-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm \sigma$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann–Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$.

Результаты исследования

Доля трансплантаций донорских сердец с ГМЛЖ по отдельным годам анализируемого периода (2011–2017) составила от 28,2% (2011) до 69,7% (2016). При сравнительном анализе установили, что реципиенты основной группы были старше ($p < 0,05$) и имели больший ($p < 0,05$) вес, площадь поверхности тела, индекс массы тела. В основной группе доля реципиентов с ожирением ($ИМТ > 30,0 \text{ кг/м}^2$) была в 1,9 раза больше, чем в контрольной группе.

При сравнительном анализе нами не выявлено достоверного различия между основной и контрольной группами по характеру заболевания, вызывавшего развитие терминальной ЗСН и необходимость выполнения ТС. Группы также не различались по частоте необратимой дисфункции сердечного трансплантата, как показания повторной трансплантации сердца. Проявления ХСН перед ТС в основной группе были более ($p < 0,05$) значимыми, на что указывало достоверное различие в доле пациентов с ХСН 3-й ст. – соответственно 23,7% против 11,8%. Функциональные расстройства при ХСН в основной группе были также более ($p < 0,05$) значимы, чем в контрольной группе: $3,7 \pm 0,4$ ФК по NYHA против $3,5 \pm 0,5$ ФК по NYHA. Доля пациентов с мерцательной аритмией в основной группе была больше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (соответственно 23,8% ($n = 38$) против 14,4% ($n = 50$); Хи-фактор = 6,097; $p = 0,014$), что также отражало большую степень нарушения насосной функции собственного сердца и внутрисердечной гемодинамики. Выявили, что доля реципиентов сердца, у которых применили один из методов электрокардиофизиологического лечения в предтрансплантационном периоде, была больше ($p < 0,05$) в основной группе, преимущественно за счет более частого применения имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с или без функции кардиоресинхронизирующей терапии.

У 63 (39,4%) реципиентов традиционной медикаментозной терапии было достаточно для неосложненного дожития до ТС во внегоспитальных условиях. 49 реципиентов (30,7%) потребовали применения внутривенной кардиотонической симпатомиметической терапии допамином ($n = 43$, $3,8 \pm 0,7$ мкг/кг/мин) или добутамином ($n = 6$, $2,7 \pm 0,7$ мкг/кг/мин). Продолжительность терапии кардиотониками перед ТС составила от 1 до 34 ($9,3 \pm 6,4$) суток. В основной группе больше ($p < 0,05$) пациентов нуждались в неотложной ТС. Соответственно, статус 1А–1В в основной группе был присвоен 60,6% реципиентам, в контрольной группе – 43,1% реципиентам.

У 50 (31,3%) из 160 реципиентов основной группы применили различные методы предтрансплантационной механической поддержки кровообращения (МПК), ведущим из которых была периферическая ВА ЭКМО – 26,3% от общего количества реципиентов ($n = 160$) или 84,0% от количества пациентов с предтрансплантационной МПК ($n = 50$). Доля пациентов с предтрансплантационной МПК, и в частности с периферической ВА ЭКМО, в основной группе была больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. По продолжительности предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО группы достоверно не различались – $6,1 \pm 6,2$ дня ($n = 42$) против $5,6 \pm 6,1$ дня ($n = 61$) ($t = 0,406$, $p = 0,686$).

По данным дотрансплантационного неинвазивного и инвазивного исследования показателей центральной гемодинамики, которые включали

функциональные пробы с ингаляционным оксидом азота, у реципиентов основной группы выявили более низкие ($p < 0,05$) значения системного артериального давления и сердечного выброса / сердечного индекса, более высокие ($p < 0,05$) значения давления легочной артерии, транспульмонального градиента и легочного сосудистого сопротивления. Предтрансплантационная легочная гипертензия (ЛГ) была более выраженной ($p < 0,05$) у реципиентов основной группы. Кроме того, доля реципиентов с так называемой «пограничной» предтрансплантационной ЛГ также была больше ($p < 0,05$) в основной группе – соответственно 30,6% против 19,5% (табл. 1).

При дотрансплантационном эхокардиографическом исследовании выявили, что увеличение объемных характеристик левого предсердия, правого желудочка и левого желудочка было больше ($p < 0,05$) у реципиентов

Таблица 1

Параметры центральной гемодинамики при дотрансплантационном исследовании реципиентов в основной и контрольной группах (n = 508)

Показатель	Реципиенты сердца		[t]/ χ^2	p
	Основная группа (n = 160)	Контрольная группа (n = 348)		
САД, мм рт. ст.	102,7 ± 13,1	108,8 ± 15,2	4,382	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	67,4 ± 13,8	72,1 ± 11,6	4,058	<0,0001
АДср., мм рт. ст.	79,2 ± 13,2	84,3 ± 11,9	4,333	<0,0001
ЧСС, 1/мин	86,9 ± 19,6	81,2 ± 20,1	2,992	0,003
ДПП, мм рт. ст.	11,9 ± 5,6	9,4 ± 6,2	4,349	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	46,3 ± 14,4	41,1 ± 15,9	3,525	<0,0001
ДДЛА, мм рт. ст.	26,3 ± 9,6	23,2 ± 10,4	3,196	0,001
ДЛАСр., мм рт. ст.	33,3 ± 10,8	28,2 ± 11,3	4,791	<0,0001
ЗДЛА, мм рт. ст.	21,8 ± 9,5	19,5 ± 8,9	2,648	0,008
СВ, л/мин	3,19 ± 1,12	3,43 ± 0,95	2,496	0,013
СИ, л/мин/м ²	1,62 ± 0,55	1,81 ± 0,48	3,954	<0,0001
ТПГ, мм рт. ст.	11,5 ± 4,3	8,7 ± 4,6	6,503	<0,0001
ЛСС, ед. Вуда.	3,61 ± 0,86	2,53 ± 1,04	11,456	<0,0001
ЛСС >4,0, ед. Вуда (n/%)	49/30,6	68/19,5	6,985	0,008

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АДср. – среднее артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ДПП – давление правого предсердия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление легочной артерии; ДЛАСр. – среднее давление легочной артерии; ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ТПГ – транспульмональный градиент; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

основной группы по сравнению с реципиентами контрольной группы. Также при сравнении с контрольной группой значения УО и ФИЛЖ были ниже ($p < 0,05$), степень митральной и трикуспидальной регургитации – соответственно выше ($p < 0,05$).

Оперативные вмешательства на открытой грудной клетке (продольная стернотомия) и полости перикарда, предшествовавшие первичной или повторной ТС, были выполнены у 22 (13,8%). Доля реципиентов сердца с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на открытой грудной клетке (стернотомия) в основной группе была больше ($p = 0,037$), чем в контрольной группе – соответственно 22 (13,8%) против 26 (7,5%). При сравнительном анализе выявили, что у реципиентов основной группы чаще встречалась артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, включая поражение брахецефальных артерий и артерий нижних конечностей.

В большинстве наблюдений ($n = 104$; 65,0%) ТС выполняли от доноров мужского пола реципиентам мужского пола. При этом в паре «донор женщина – реципиент мужчина» ($n = 32$) отсутствовало значимое различие по антропометрическим параметрам между донором и реципиентом: соотношение «вес сердечного донора / вес реципиента сердца» составило $1,02 \pm 0,13$. При сравнении не выявили достоверного отличия в соотношении «пол сердечного донора / пол реципиента сердца». Однако соотношение «вес сердечного донора / вес реципиента сердца» было достоверно больше в основной группе – соответственно $1,15 \pm 0,38$ против $1,01 \pm 0,24$ ($t = 2,753$; $p = 0,007$).

Нетравматическое повреждение головного мозга, обусловленное нарушением мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, явилось ведущей причиной развития смерти головного мозга ($n = 145$, 90,6%), что было чаще в 2,5 раза, чем в контрольной группе.

Трое (1,8%) из 160 подверглись сердечно-легочной реанимации (СЛР) в связи с остановкой эффективного кровообращения на догоспитальном ($n = 2$) и госпитальном ($n = 1$) периодах. Количество эпизодов сердечно-легочной реанимации (СЛР) составило соответственно 1 ($n = 1$; продолжительность 3 мин), 2 ($n = 1$, общая продолжительность 12 мин) и 3 ($n = 1$, общая продолжительность 15 мин) и достоверно не отличалось от доли сердечных доноров в контрольной группе, перенесших СЛР.

Длительность пребывания в ОРИТ и на ИВЛ на момент постановки диагноза «смерть головного мозга» составила соответственно от 1 до 8 ($2,5 \pm 1,9$) суток и от 1 до 7 ($2,4 \pm 1,9$) суток и была меньше ($p = 0,004$), чем у сердечных доноров контрольной группы ($3,2 \pm 2,4$ и $3,0 \pm 2,3$). В 98 (61,3%) случаях этот показатель не превышал 3 суток, в 54 (33,8%) – ≥ 3 суток, в том числе у 8 (2,5%) сердечных доноров превысил 7 суток.

На момент постановки диагноза «смерть головного мозга» для поддержания системной гемодинамики 86,5% сердечных доноров основной группы нуждались в симпатомиметической поддержке (норадреналин или допамин или норадреналин в комбинации с допамином), что было меньше ($p < 0,05$), чем доля сердечных доноров симпатомиметической терапии в контрольной группе (93,3%). У 65,6% сердечных доноров применили норадреналин, и только у 3,1% – комбинацию норадреналина и допамина. Дозировки норадреналина и допамина были меньше ($p < 0,05$), чем у сердечных доноров контрольной группы. Перед началом операции по изъятию донорского сердца количество сердечных доноров основной группы, нуждающихся в симпатомиметической поддержке, сократилось с 86,5 до 62,1% и было меньше ($p < 0,05$), чем у сердечных доноров контрольной группы (81,4%).

Данные биохимического исследования крови сердечного донора продемонстрировали, что уровень гемоглобина, общего белка был выше ($p < 0,05$), а уровень натрия крови – меньше ($p < 0,05$), чем у сердечных доноров контрольной группы. Повышение уровня натрия в 160 ммоль/л и более выявили у 11,3% сердечных доноров.

Уровень маркеров острого повреждения миокарда (тропонин Т, КФК-МВ) был достоверно выше у сердечных доноров контрольной группы.

В 11 (6,9%) наблюдениях для ТС использовали донорские сердца со сниженной (менее 50%) фракцией изгнания левого желудочка. Нарушение сократимости левого желудочка диффузного характера при эхокардиографическом исследовании выявили в 6 (3,8%) наблюдениях, в 5 (3,1%) – гипокинез верхушки левого желудочка ($n = 3$), гипокинез нижней стенки ($n = 1$), гипокинез задне-боковой стенки ($n = 1$). При сравнении с сердечными донорами без ГМЛЖ донорские сердца отличались ($p < 0,05$) большими размерами восходящего отдела аорты, размерами левого предсердия, правого желудочка, размерами и объемными характеристиками левого желудочка, несколько большей степенью митральной регургитации.

По результатам 1-й посттрансплантационной коронароангиографии, выполненной через 1–2 недели после ТС, трансмиссивный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердечного трансплантата был диагностирован у 11 (10,2%) реципиентов основной группы. Количество пораженных коронарных артерий составило от 1 до 4 ($2,1 \pm 0,9$). При оценке сердечного донора по шкале Eurotransplant Heart Transplant Score [Smits J.M. et al., 2012] суммарное количество баллов составило $15,3 \pm 2,7$. Количество сердечных доноров с количеством баллов более 17, как предиктора низкой результативности ТС, составило 14 (14,3%).

Особенности восстановления начальной функции трансплантированного сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка

У 100 (62,5%) из 160 реципиентов ТС выполнили по бикавальной методике, у 56 (35,0%) – по биатриальной методике, у 4 (2,5%) – по комбинированной методике. Продолжительность анестезиологического пособия при ТС с ГМЛЖ 1,5 см и более составила $6,5 \pm 0,7$ ч, оперативного вмешательства – $4,7 \pm 0,3$ ч, искусственного кровообращения (ИК) – 63–290 (145 ± 47) мин, ишемии сердечного трансплантата – 86–426 (168 ± 44) мин. Продолжительность ишемии миокарда более 3 ч зафиксировали у 54 (33,8%) реципиентов. Уровень гипотермии во время ИК (перфузионный период) составил $33,1 \pm 1,7$ °С. Развитие внутрисосудистого гемолиза (196 ± 56 мг%) во время ИК выявили у 46 (28,9%) реципиентов. В одном наблюдении в связи с выраженной гиперволемией и в интраоперационном периоде (до, во время и после ИК) использовали постоянную вено-венозную гемфильтрацию с объемом интраоперационной ультрафильтрации 4160 мл.

В 100% наблюдений в раннем посттрансплантационном периоде для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата применили одно- или многокомпонентную кардиотоническую терапию. У 93 (58,1%) реципиентов восстановление сердечного трансплантата характеризовалось умеренной степенью нарушения насосной функции сердечного трансплантата, у 47 (29,3%) – значимым нарушением, у 20 (12,5%) – выраженным нарушением.

Причиной гемодинамически значимой ранней дисфункции трансплантата, которая потребовала применения значительных дозировок кардиотонических препаратов без посттрансплантационной МПК, у 18 (38,3%) из 47 реципиентов основной группы было преимущественное нарушение насосной функции его правого желудочка, у 27 (57,4%) реципиентов – нарушение насосной функции обоих желудочков, у 2 (4,2%) – нарушение насосной функции левого желудочка.

Выраженная ранняя дисфункция сердечного трансплантата, потребовавшая применения посттрансплантационной МПК ($n = 10$, 6,25%) методом ВА ЭКМО с центральной ($n = 2$) или периферической методикой канюляции ($n = 8$) или пролонгирования предтрансплантационной периферической ВА ЭКМО > 2 суток с объемной скоростью экстракорпорального кровотока $> 2,0$ л/мин ($n = 10$; 6,25%), развилась у 20 (12,5%) реципиентов основной группы. У 6 (30,0%) из 20 реципиентов, которым потребовалось применение МПК в раннем посттрансплантационном периоде, причиной нарушения насосной функции сердечного трансплантата явилась его преимущественно правожелудочковая недостаточность, у 12 (60,0%) – бивентрикулярная недостаточность, у 2 (10%) – преимущест-

венно левожелудочковая недостаточность. У реципиентов без потребности в посттрансплантационной МПК ($n = 140$, 87,5%) для поддержания достаточного значения сердечного выброса было достаточным применение кардиотонической терапии, которая включала в себя на ранних сроках после ТС использование адреналина, допамина и/или добутамина. У 89,4% ($n = 143$) реципиентов основной группы для улучшения сократительной способности миокарда сердечного трансплантата потребовалось применение инодилатора левосимендана. Повышенное общее легочное сосудистое сопротивление корригировалось за счет применения терапии ингаляционным оксидом азота. На этом фоне улучшилась насосная функция правого желудочка сердечного трансплантата у 11 пациентов (6,9%).

Сравнительный анализ показал, что на всех этапах наблюдения после операции реципиенты с гипертрофией миокарда левого желудочка более либо равной 1,5 сантиметра имели более высокие ($p < 0,05$) значения давления заклинивания легочной артерии по сравнению с реципиентами без гипертрофии. В первые двое суток после проведенной операции нами были отмечены более худшие ($p < 0,05$) показатели насосной функции сердечного трансплантата (сердечного индекса – СИ) и более медленный прирост индексированного ударного объема (ИУО) по сравнению с реципиентами без гипертрофии миокарда левого желудочка. Начиная с третьих посттрансплантационных суток у реципиентов с ГМЛЖ более либо равной 1,5 сантиметра среднее значение сердечного индекса составило 2,9 л/мин/м² и более. Это указывает на улучшение насосной функции сердечного трансплантата. К этому этапу наблюдения дозировки адреналина существенно ($p < 0,05$) уменьшились, наметилась отчетливая тенденция к снижению дозировок допамина.

Непосредственные результаты трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более

У 16,3% реципиентов основной группы выполнили раннюю активизацию на операционном столе в связи с наличием адекватной первичной функции сердечного трансплантата и показаний для экстубации трахеи на операционном столе, разработанных для кардиохирургических пациентов. Продолжительность послеоперационной ИВЛ у реципиентов основной группы, у которых отсутствовали показания к ранней активизации на операционном столе, составила $22,1 \pm 27,9$ ч и не отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе.

По сравнению с контрольной группой у реципиентов основной группы выявили большую ($p < 0,05$) частоту продленной ИВЛ, потребовавшей выполнения пункционной трахеостомии (табл. 2). Лабораторные (об. билирубин, мочевины, креатинин, ПИ) и клинические (делирий, почечная дисфункция) проявления полиорганной дисфункции были зна-

Таблица 2

**Ранний посттрансплантационный период у реципиентов основной
и контрольной групп**

Показатель	Стенка ЛЖ		t /χ ²	p
	1,5 см и более (n = 160)	1,1 см и менее (n = 348)		
Послеоперационная кровопотеря, мл	604 ± 341	589 ± 359	0,527	0,598
Реторакотомия, n/%	11/6,8	26/7,5	0,003	0,955
Трахеостомия, n/%	14/8,8	21/5,7	16,966	0,0001
Послеоперационная ИВЛ	22,1 ± 27,9	18,3 ± 25,0	1,533	0,126
Посттрансплантационная МПК, сутки	5,1 ± 1,9	4,9 ± 2,3	0,960	0,338
Об. билирубин (макс.), мкмоль/л	68,7 ± 25,7	63,1 ± 21,4	2,561	0,011
АЛТ (макс.), Ед./л	159 ± 103	153 ± 112	0,575	0,566
АСТ (макс.), Ед./л	304 ± 189	289 ± 182	0,852	0,394
Мочевина (макс.), ммоль/л	15,2 ± 6,7	13,9 ± 5,5	2,305	0,022
Креатинин (макс.), мкмоль/л	157 ± 92	135 ± 84	2,660	0,008
Об. белок (мин.), г/л	64,6 ± 5,1	65,2 ± 4,9	1,265	0,206
Альбумин (мин.), г/л	27,8 ± 4,3	28,3 ± 3,9	1,299	0,195
ПИ (мин.), %	59,8 ± 5,8	63,1 ± 7,0	6,458	<0,001
Лейкоциты (макс.)	19,0 ± 5,5	19,7 ± 6,2	1,224	0,222
Тромбоциты (мин.)	87,4 ± 36,9	97,4 ± 29,7	3,258	0,0001
Прокальцитонин (макс.)	11,7 ± 6,9	9,6 ± 8,0	2,866	0,004
Постоперационный делирий, n/%	26/16,3	36/10,6	78,553	<0,001
Послеоперационная ЗПТ, n/%	41/25,6	74/21,3	4,072	0,044
Развитие диализ-зависимой ХПН, n/%	2/1,3	4/1,1	0,119	0,730
ОРИТ, сутки	7,4 ± 8,5	6,5 ± 7,0	1,256	0,210
Кардиотоническая терапия, сутки	10,7 ± 3,2	11,5 ± 4,7	0,733	0,464
Госпитальная летальность, n/%	13/8,1	21/6,0	0,679	0,410
Госпитальная летальность у реципиентов без предтрансплантационной МПК, n/%	7 из 110/ 6,4	12 из 278/ 4,3	0,303	0,582
Госпитальная летальность у реципиентов с предтрансплантационной МПК, n/%	6 из 50/ 12,0	9 из 70/ 12,9	0,020	0,889
Госпитальная летальность у реципиентов без тяжелой ранней дисфункции, n/%	5 из 140/ 3,6	5 из 296/ 1,7	0,780	0,377
Госпитальная летальность у реципиентов с тяжелой ранней дисфункцией, n/%	8 из 20/ 40,0	16 из 52/ 30,8	0,216	0,642
Госпитальная выживаемость	91,9	94,0	0,679	0,410

чимее ($p < 0,05$) у реципиентов основной группы, что обусловило более частое применение заместительной почечной терапии. Несмотря на это, по продолжительности лечения в ОРИТ достоверного различия между группами выявлено не было.

Госпитальная летальность при ТС с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более составила 8,1% (13 из 160 реципиентов). Госпитальная летальность была выше ($p < 0,05$) у реципиентов с предтрансплантационной МПК по сравнению с реципиентами, не нуждавшимися в МПК перед ТС – соответственно 12,0% (6 из 50 реципиентов) против 6,4% (7 из 110 реципиентов). Госпитальная летальность была выше ($p < 0,05$) у реципиентов с тяжелой ранней дисфункцией сердечного трансплантата, потребовавшей применения МПК после ТС, по сравнению с реципиентами без тяжелой ранней дисфункции пересаженного сердца – соответственно 40,0% (8 из 20 реципиентов) против 3,6% (5 из 140 реципиентов).

30-дневная выживаемость реципиентов после ТС составила 91,9% (ГМЛЖ $\geq 1,5$ см) и 94% (без ГМЛЖ).

Течение отдаленного посттрансплантационного периода при трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 см и более

Из 160 реципиентов, которым была выполнена ТС от доноров с ГМЛЖ 1,5 см и более, 147 (91,9%) были выписаны из стационара.

Острое клеточное отторжение в разный период времени после ТС было выявлено у 8 (5,4%) из 147 реципиентов, выписанных из клиники. В 1-й год после трансплантации сердца острое клеточное отторжение сердечного трансплантата 2R–3R степени выраженности по классификации ISHLT 2014 г. было диагностировано у 8 (5,4%) из 147 реципиентов (2R, $n = 5$, и 3R, $n = 3$). Во всех наблюдениях острое клеточное отторжение данных степеней выраженности развилось в первые 3 месяца после ТС. В последующем новых эпизодов острого клеточного отторжения 2R – 3R степеней выраженности у этих пациентов не было выявлено. У 2 (1,3%) из 147 пациентов развитие острого клеточного отторжения 2R степени диагностировали на 3-й и 4-й год после ТС. Во всех этих случаях пациенты повторно госпитализировались в стационар в связи с клиническими и эхокардиографическими проявлениями острого отторжения сердечного трансплантата с последующим проведением антикризисового лечения.

Антителообусловленное отторжение (АОО) сердечного трансплантата (степень $rAMR$ 2 и более) после ТС было диагностировано у 21 (14,1%) из 147 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период: в первый год – 2, второй – 4, третий – 4, четвертый – 5 и на пятый год – 5. В 9 (42,1%) из 21 наблюдения АОО протекало бессимптомно и было диагностировано по результатам эндомиокардиальной биопсии,

проведенной при плановой повторной госпитализации. У 12 (57,9%) реципиентов гистоморфологическим и иммуногистохимическим проявлением АОО сопутствовали клинико-инструментальные проявления дисфункции сердечного трансплантата. В 3 (25,0%) наблюдениях потребовалось применение периферической ВА ЭКМО. В связи с развитием необратимой хронической дисфункции сердечного трансплантата 3 реципиентам была выполнена повторная ТС в сроки от одного до четырех лет. Реципиенты на момент выполнения ретрансплантации сердца находились на МПК методом периферической ВА ЭКМО.

Трансмиссивный атеросклероз коронарных артерий сердечного трансплантата ($2,1 \pm 0,9$ коронарных артерии) был диагностирован у 11 (6,8%) из 160 реципиентов, или у 10 (6,8%) из 147 реципиентов, переживших ранний посттрансплантационный период. У 8 (80%) из 10 реципиентов с трансмиссивным атеросклерозом была выполнена ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий ($1-4$, $2,2 \pm 1,1$) в течение 1-го месяца после ТС, 4 (20%) – в течение 1-го года после ТС.

Ведущим инфекционным осложнением у реципиентов, выписанных после ТС, явилась острая пневмония ($n = 30$; 20,2%): бактериальная ($n = 21$) этиология; смешанная (бактериально-вирусная (ЦМВ), $n = 3$, и бактериально-пневмоцистная, $n = 2$) этиология; неуточненная этиология ($n = 4$).

За время наблюдения умерло 17 (11,5%) из 147 реципиентов, выписанных из стационара. Летальный исход у этих реципиентов наступил через $5-59$ ($24,0 \pm 13,2$) месяцев после ТС. Медиана срока наступления летального исхода составила 25 месяцев.

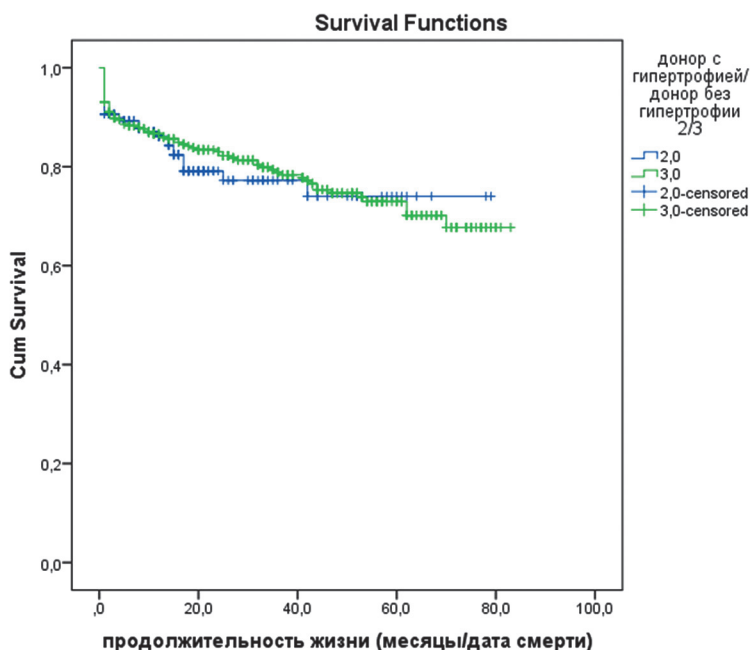
Причинами отдаленной летальности после ТС явились: внезапная смерть во внегоспитальных условиях ($n = 12$), пневмония смешанной этиологии ($n = 3$), острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 2$).

Ранняя и отдаленная выживаемость пациентов представлена на рисунке.

Таким образом, за период наблюдения общая (ранняя, $n = 13$, и отдаленная, $n = 17$) летальность составила 18,7% (30 из 160 реципиентов). При сравнительном анализе нами не было выявлено достоверного различия в одно-, трех- и пятилетней выживаемости реципиентов, которым трансплантация сердца была выполнена от доноров с гипертрофией левого желудочка более 1,5 см и от доноров без гипертрофии левого желудочка.

Выводы

1. Реципиенты сердца, которым была выполнена пересадка от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка толщиной 1,5 сантиметра и более, составили 23,0% от общего числа пациентов. Они



Сводка обработки наблюдений

Донор с гипертрофией/ донор без гипертрофии 2/3	Итого N	N случаев	Цензурированные	
			N	Процент
2	160	30	130	81,2
3	348	76	272	78,2
Overall	508	106	402	79,1

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Степень свободы	Значение
Log Rank (Mantel-Cox)	,195	1	,659

Рис. Кумулятивная пропорциональная выживаемость реципиентов сердца основной (ГМЛЖ $\geq 1,5$ см) и контрольной (без ГМЛЖ) групп

были старше по возрасту, отличались большей долей реципиентов с ожирением (ИМТ больше 30 кг/м²), более значимыми проявлениями хронической сердечной недостаточности и функциональными расстройствами по сравнению с контрольной группой реципиентов без гипертрофии миокарда. Им чаще применялись электрокардиофизиологические методы лечения в предтрансплантационном периоде. Реципиенты сердца исследуемой группы чаще нуждались в неотложной трансплантации сердца (статус 1А по UNOS в 30% на-

- блюдений), а также им чаще требовалась механическая поддержка кровообращения в дотрансплантационном периоде (27,5% наблюдений). В проведенном исследовании у них выявлены более низкие значения системного артериального давления, более низкие значения фракции выброса и ударного объема, более высокий уровень легочной гипертензии и более высокое легочное сосудистое сопротивление. Доля оперативных вмешательств на открытой грудной клетке в исследуемой группе оказалась выше – 13,8% против 7,5%.
2. Реципиентам исследуемой группы трансплантировали сердца от более старших доноров (медиана 48,0 года), у которых в 90,6% случаев причиной смерти явилось нетравматическое повреждение головного мозга, обусловленное нарушением мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу. Большая часть из них – доноры старше 40 лет (85,6%). Встречаемость трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий донорского сердца была чаще ($p < 0,05$) у доноров сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более.
 3. Трансплантация сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более не сопровождалась увеличением частоты возникновения тяжелой ранней дисфункции сердечного трансплантата и применения посттрансплантационной механической поддержки кровообращения.
 4. Госпитальная летальность при трансплантации сердца с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более составила 8,1% и достоверно отличалась от реципиентов без гипертрофии левого желудочка.
 5. Реципиентам с крайне высоким риском смерти, которые находятся в листе ожидания донорского органа, целесообразно выполнять пересадку сердца от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка в том случае, если нет возможности и далее ожидать подходящего оптимального донора.

Практические рекомендации

1. Для повышения доступности трансплантации сердца как радикального метода коррекции терминальной застойной сердечной недостаточности и снижения летальности в листе ожидания следует использовать сердца от посмертных доноров с расширенными критериями, включая наличие гипертрофии миокарда левого желудочка.
2. Следует учитывать, что восстановление адекватной насосной функции сердечного трансплантата с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более происходит на 3-и сутки после трансплантации сердца.

3. При трансплантации донорского сердца с гипертрофией левого желудочка 1,5 см и более следует учитывать возможность наличия трансмиссивного атеросклероза коронарных артерий.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Готье С.В., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Шевченко А.О., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Масютин С.А., Алиев Э.З., Воронков В.Ю., Чибисов Н.С., Устин С.Ю., Бондаренко Д.М.* Пятилетний опыт применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 16–25.
2. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г., Устин С.Ю., Алиев Э.З., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Чибисов Н.С., Бондаренко Д.М., Мебония Н.З., Можейко Н.П., Шевченко А.О.* Периоперационный период при трансплантации сердца у реципиентов 60 лет и старше // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 56–65.
3. *Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ухренков С.Г., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Алиев Э.А., Устин С.Ю.* Периоперационный период при трансплантации сердца от доноров со смертью мозга на фоне отравления метанолом // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 41–46.
4. *Попцов В.Н., Захаревич В.М., Спирина Е.А., Хатуцкий В.М., Колоскова Н.Н., Тюняева И.Ю., Пчельников В.В., Устин С.Ю., Масютин С.А., Воронков В.Ю., Догонашева А.А., Алиев Э.З.* Опыт трансплантации сердца от доноров с фракцией изгнания левого желудочка менее 40% // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 29–36.

Список сокращений

АОО	– антителообусловленное отторжение
БКАПС	– болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
ВА ЭКМО	– вено-артериальная мембранная оксигенация
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность
ИМТ	– индекс массы тела
МПК	– механическая поддержка кровообращения
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс

СЛР	– сердечно-легочная реанимация
ТС	– трансплантация сердца
УО	– ударный объем
ФИЛЖ	– фракция изгнания левого желудочка
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ESC	– Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
ISHLT	– Международное общество трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation)
UNOS	– Объединенная сеть распределения органов (United Network for Organ Sharing)

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ РЕЦИПИЕНТОВ

Фараджов Р.А., Шевченко А.О.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Внедрение результатов научных исследований, совершенствование организации системы медицинской помощи и мер профилактики позволили достичь снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [Мареев В.Ю. и соавт., 2013]. Однако, несмотря на внедрение эффективных современных средств медикаментозной терапии и успехи сердечно-сосудистой хирургии, количество больных, страдающих сердечной недостаточностью в терминальной стадии, в нашей стране, как и во всем мире, продолжает увеличиваться, и для части этих больных (согласно различным оценкам, составляющей около 5%) единственным эффективным путем к спасению жизни и улучшению ее качества является трансплантация донорского сердца [Готье С.В. и соавт., 2014; In-Cheol Kim et al., 2018].

Пятидесятилетняя история трансплантации сердца в мире и тридцатилетний опыт трансплантации сердца в России позволили получить убедительные доказательства клинической эффективности этого метода лечения: выживаемость в течение года реципиентов сердца, по данным Регистра Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), в настоящее время превышает 80%, в течение 5 лет – около 70% [Готье С.В., 2017; Lund L.H. et al., 2017].

Анализ выживаемости реципиентов с трансплантированным сердцем показал в последние годы позитивную динамику, как в раннем, так и в отдаленном периоде после трансплантации [Готье С.В. и соавт., 2014; Erasmus M. et al., 2017; Potena L. et al., 2018]. Улучшению клинических

результатов в значительной мере может способствовать совершенствованию методов ведения реципиентов в отдаленном периоде.

Вопросы стратификации риска развития нежелательных событий у реципиентов сердца, персонификации иммуносупрессии, а также сопутствующей медикаментозной терапии являются предметом многочисленных исследований, однако не могут считаться решенными и в настоящее время приобрели особую актуальность. Последнее связано с изменениями, которые к настоящему времени коснулись возраста и тяжести исходного состояния реципиентов, расширения критериев пригодности донорского сердца для трансплантации и др. [Готье С.В. и соавт., 2018; Kumarasinghe G. et al., 2016; Ghio S. et al. 2017].

Цель исследования

Целью исследования явилось обоснование подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца на основе анализа факторов, влияющих на выживаемость реципиентов.

Задачи исследования

1. Провести анализ выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца, оперированных в период 2013–2016 гг., и оценить влияние пола и возраста, исходного диагноза и тяжести состояния потенциальных реципиентов, наличия сопутствующих заболеваний и предшествующих кардиохирургических вмешательств на отдаленные результаты трансплантации.
2. Охарактеризовать влияние возраста, пола, причины смерти донора, совпадения групп крови донора и реципиента по системе АВ0 на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.
3. Провести анализ периоперационных факторов (хирургической техники, длительности искусственного кровообращения, ишемии трансплантата и др.), влияющих на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца.
4. Изучить связь наличия в раннем посттрансплантационном периоде почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии; имплантации искусственного водителя ритма; анатомо-функциональных параметров трансплантированного сердца с выживаемостью реципиентов в отдаленные сроки.
5. Охарактеризовать влияние препаратов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), назначаемых в качестве дополнительной терапии на фоне медикаментозной иммуносупрессии, на выживаемость реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации.

6. Провести сравнительный анализ изменения толщины задней стенки миокарда и конечного диастолического размера левого желудочка трансплантированного сердца у реципиентов, принимающих и не принимающих иАПФ.

Научная новизна

Впервые на основании репрезентативного исследования оценена выживаемость оперированных в период 2013–2016 гг. реципиентов сердца в Российской Федерации и определена значимость влияния факторов до-, пери- и посттрансплантационного периода на клинические результаты трансплантации.

Получены новые данные о позитивном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, назначаемых в качестве дополнительной терапии на фоне обязательной иммуносупрессии, на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации.

Новыми являются данные о том, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в качестве дополнительной терапии реципиентам сердца оказывает позитивное влияние на миокард трансплантата, что подтверждается отсутствием прогрессивного увеличения показателя толщины задней стенки левого желудочка, выявляемого в отдаленные сроки у реципиентов, не получающих ингибиторы АПФ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое и практическое значение имеют полученные в настоящем исследовании данные о влиянии адъювантной медикаментозной терапии на клинические результаты трансплантации сердца, а именно – об улучшении выживаемости у реципиентов, принимающих иАПФ; о позитивном влиянии иАПФ на выраженность гипертрофии миокарда трансплантата, что может служить объяснением одного из механизмов действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на клинические результаты трансплантации и являться обоснованием для назначения этих препаратов с целью улучшения клинических результатов трансплантации.

Практическое значение имеют данные о факторах риска, действующих как в до- так и в различные сроки посттрансплантационного периода, и значимости их влияния на отдаленные результаты трансплантации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторы до-, пери- и раннего посттрансплантационного периода, влияющие на выживаемость реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации.

2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, назначаемые в качестве адьювантной терапии на фоне обязательной иммуносупрессии, являются фактором, связанным с улучшением выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленные сроки после трансплантации.
3. Прогрессирующее утолщение миокарда левого желудочка трансплантированного сердца, выявляемое в отдаленные сроки после трансплантации, не обнаруживается у реципиентов, получающих иАПФ в составе адьювантной терапии, что может отражать один из механизмов позитивного влияния ингибиторов АПФ на клинические результаты трансплантации сердца.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объемом проанализированных исследований (431 пациент с ХСН, обследованный до и после трансплантации сердца); использованием современных лабораторных, инструментальных, клинических методов обследования и проведением анализа результатов с применением современных методов медицинской статистики.

Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка биотехнологических, биомедицинских, клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца и легких» (2015–2017 гг.), «Разработка подходов к улучшению отдаленных результатов трансплантации сердца путем создания персонализированных методов диагностики и лечения острой и хронической дисфункции трансплантата и коморбидных состояний у реципиентов» (2018–2020 гг.).

Апробация работы проведена 4 сентября 2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных подразделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова) и кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на XXV юбилейном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарс-

тво» (Москва, 9–12 апреля 2018 г.), IX Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 17–19 сентября 2018 г.); на объединенных научно-клинических конференциях кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в кардиохирургических отделениях № 1, № 3, кардиологическом отделении НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, в 1-м кардиологическом отделении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург), в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) и кафедре кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 4 научные работы, среди них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе данных, полученных в ходе наблюдения за 431 пациентом в возрасте от 12 до 81 ($46,3 \pm 13,2$) года, среди которых было 367 (85,2%) лиц мужского пола и 64 (14,8%) – женского, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Причиной развития конечной стадии сердечной недостаточности (III стадия по классификации Василенко–Стражеско, с низкой толерантностью к физической нагрузке, III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), послужившей показанием к трансплантации сердца, у 250 (58%) пациентов явилась дилатационная кардиомиопатия, у 156 (36,2%) – ишемическая болезнь сердца, в 10 случаях (2,3%) – дисфункция сердечного трансплантата, у 8 (1,9%) пациентов – гипертрофическая кардиомиопатия и у 7 (1,6%) – рестриктивная кардиомиопатия. Все больные до трансплантации сердца получали медикаментозную терапию в соответствии с современными рекомендациями по лечению сердечной недостаточности.

В качестве нежелательных событий в исследовании учитывались гибель пациента от всех причин, а также развитие дисфункции сердечного трансплантата, требующей выполнения повторной трансплантации сердца. Продолжительность наблюдения составила до 1699 дней после трансплантации.

Операции трансплантации сердца выполнялись бригадами сердечно-сосудистых хирургов ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России; в отделениях кардиологии, кардиохирургии № 1, кардиохирургии № 2 и кардиохирургии № 3 проводился отбор пациентов на трансплантацию, их последующее обследование и лечение.

Плановое обследование пациентов включало клинический осмотр, термометрию, вирусологическое и бактериологическое исследования, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи.

Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия). ЭКГ регистрировали в 12 отведениях – I, II, III, aVR, aVL, aVF и V1–V6. Скорость протяжки бумаги: 25 мм/с; калибровка 10 мм/мВ; запись, по крайней мере, трех последовательных QRS-комплексов.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате «Sonos S5000» фирмы «Agilent» (Германия). Оценивались функциональные способности клапанного аппарата, сократительная функция миокарда, объемные показатели и размеры камер сердца, толщина стенок левого и правого желудочков.

Коронароангиографическое исследование как основной метод скринингового обследования для выявления изменений в коронарных артериях пересаженного сердца выполнялось в течение первой недели после оперативного вмешательства, затем с частотой 1–2 раза в год или по показаниям.

После трансплантации все реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибитор кальциневрина, препарат антиметаболического действия и кортикостероид.

Измерение концентрации такролимуса в плазме крови проводили с помощью автоматизированного лабораторного метода с использованием анализатора ARCHITECT i2000 (Abbott, США) и набора реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit (Abbott, США). Определение концентрации осуществляется в диапазоне от 0,3 до 30 нг/мл, чувствительность метода составляет 0,27 нг/мл.

Эндомиокардиальная биопсия в раннем послеоперационном периоде выполнялась у всех реципиентов на 5–7-е сутки, а затем на 17–20-е сутки после ортотопической ТС, далее при плановом клинико-лабораторном обследовании реципиентов или по показаниям. Диагноз острого клеточного отторжения устанавливался на основании результатов гистохимического исследования эндомиокардиальных биоптатов. Оценка сте-

пени клеточного отторжения проводилась по классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), а также по Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Наличие гуморального отторжения подтверждалось иммуногистохимическими методами и основывалось на выявлении иммуноглобулинов (IgG, IgM или IgA), фрагментов системы комплемента (C3d, C4d, C1q), макрофагов (CD 68-позитивных клеток), а также новых циркулирующих антител против донорских молекул главного комплекса гистосовместимости HLA.

Все материалы, полученные в ходе исследования, были собраны в единую электронную базу. Данные обработали с помощью методов параметрического и непараметрического статистического анализа. Результаты анализировались с помощью программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Определялись показатели описательной статистики: число наблюдений, среднее арифметическое, стандартное отклонение – для параметрических данных, для непараметрических – медиана отклонения и интерквартильный размах. Для суждения о достоверности различий между выборками с непараметрическим распределением применяли критерий Манна–Уитни. Для выявления качественных и количественных порядковых признаков определялся коэффициент корреляции рангов Спирмена. Анализ динамических различий проводили по критерию Вилкоксона, сравнительный анализ результатов лечения проведен с использованием метода Каплана–Мейера. Вероятность ошибки указывали как p и считали приемлемой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включены пациенты ($n = 431$), которым была выполнена трансплантация сердца в одном центре – НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, в период 2013–2016 гг. Большую часть обследуемых составили мужчины – 367 пациентов (85,2% от всех включенных в настоящую работу), женщин было 64 (14,8%). К моменту трансплантации средний возраст реципиентов сердца составил $46,3 \pm 13,2$ (от 12 до 81) года. Большинство реципиентов сердца (52,7%) находились в возрастной группе от 26 до 50 лет.

Причиной сердечной недостаточности до ТС, были: дилатационная кардиомиопатия – у 250 (58%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 156 (36,2%), гипертрофическая кардиомиопатия – у 8, рестриктивная кардиомиопатия – у 7 больных, дисфункция сердечного трансплантата – в 10 случаях (2,3%). Средняя ожидаемая продолжительность жизни потенциальных реципиентов сердца, которым была выполнена транс-

плантация, составила $1,1 \pm 0,6$ года. Расчет ожидаемой средней продолжительности жизни производили с использованием Сиэттлской прогностической модели SHEM [Levy W.C. et al., 2006].

У 105 реципиентов выявлена 0 (I) группа крови, у 184 – A (II) группа крови, 94 пациента имели B (III) группу крови, AB (IV) группа крови определена у 48 пациентов.

Из сопутствующей патологии у 121 (28,1%) реципиента сердца выявлена артериальная гипертензия, требующая назначения антигипертензивных лекарственных препаратов; у 38 (8,8%) больных был диагностирован сахарный диабет 2-го типа; у 22 (5,1%) имело место снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин.

При оценке функции и состоятельности клапанного аппарата сердца у 10 потенциальных реципиентов была диагностирована значимая степень регургитации на аортальном клапане, у 247 (57,3%) была диагностирована средняя и тяжелая степень недостаточности митрального клапана; значительная степень регургитации на трикуспидальном клапане диагностирована в 195 (45,2%) случаях. В дооперационном периоде в качестве механического «моста» к трансплантации 148 (34,3%) потенциальным реципиентам потребовалась имплантация системы бивентрикулярного обхода, дополненного мембранной оксигенацией, 6 (1,4%) пациентам была имплантирована система вспомогательного кровообращения на базе осевого насоса (ABK-H).

Ортопическая трансплантация сердца была выполнена у 324 (75,2%) пациентов по бикавальной методике, у 107 (24,8%) пациентов по биатриальной методике.

В раннем послеоперационном периоде у 92 реципиентов диагностирована почечная недостаточность, из которых у 76 пациентов она выявлена впервые. У 86 пациентов возникла необходимость в проведении заместительной почечной терапии.

У 53 реципиентов в послеоперационном периоде возникла необходимость в имплантации постоянного электрокардиостимулятора в связи с развитием дисфункции синусового узла либо гемодинамически значимой брадикардии.

У 20 реципиентов было выявлено острое клеточное отторжение 2R-степени, у 2 пациентов – 3R-степени. У 17 реципиентов выявлялись признаки гуморального отторжения, во всех случаях диагностировалась легкая степень.

Оценка выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца

В оценку выживаемости был включен 431 пациент, т. е. все реципиенты, которым была произведена трансплантация сердца в период от 16 ян-

варя 2013 года до конца декабря 2016 года. В качестве нежелательных событий оценивались смерть от всех причин и ретрансплантация сердца, выполненная в связи с развитием необратимой дисфункции трансплантата. Средний период наблюдения составил $1361,6 \pm 36,9$ дня (95% ДИ от 1289,2 до 1434,1 дня).

Всего в течение периода наблюдения выявлено 115 нежелательных событий – 97 смертей и 18 ретрансплантаций сердца. Из общего числа погибших пациентов в первые 30 дней после трансплантации летальный исход был у 47 реципиентов. Среди переживших ранний посттрансплантационный период 50 пациентов погибли в течение последующего периода наблюдения; 18 больным выполнена ретрансплантация сердца в связи с развитием необратимой дисфункции трансплантата, сопровождавшейся значимыми нарушениями гемодинамики; из них у 5 реципиентов ретрансплантация была произведена в первые 30 дней после первичной трансплантации. На рис. 1 представлена кривая выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца, включенных в настоящее исследование.

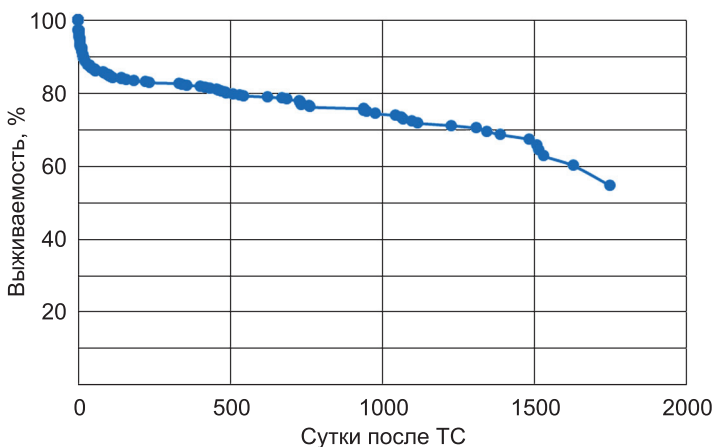


Рис. 1. Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца

Исследование факторов, влияющих на развитие нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленном периоде после трансплантации

Анализ влияния дотрансплантационных факторов

В число факторов, связанных с характеристиками потенциального реципиента и подлежащих анализу в отношении их влияния на отдаленные результаты трансплантации, в настоящее исследование были включены: пол пациента; возраст на момент трансплантации; основное заболевание,

послужившее причиной развития хронической сердечной недостаточности; поражение клапанов сердца, а именно наличие тяжелой степени регургитации на аортальном клапане; тяжесть состояния пациента, оцениваемая по шкале UNOS; наличие в анамнезе перенесенных кардиохирургических операций на «открытом сердце»; наличие сопутствующих заболеваний, а именно сахарного диабета 2-го типа.

При анализе влияния возраста на выживаемость реципиенты были разбиты на подгруппы, соответствующие квартилям распределения возраста (табл. 1).

Таблица 1

Квартили распределения реципиентов по возрасту и нежелательные события в подгруппах лиц разного возраста

Квартиль	Возраст (лет)	Количество пациентов	Количество нежелательных событий, n (%)
4	>57	112	26 (23,2)
3	48–57	105	25 (23,8)
2	37–47	115	26 (22,6)
1	<37	99	38 (38,4)
Всего		431	115 (26,7)

Вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца моложе 37 лет выше в 2 раза, чем в группе пациентов старше 57 лет; наблюдаемая зависимость является статистически значимой (ОШ = 2,061, 95% ДИ: 1,134–3,744).

Средняя выживаемость без нежелательных событий в течение периода наблюдения в подгруппах реципиентов сердца старше 57 лет, в возрасте от 48 до 57, в возрасте от 37 до 47 и моложе 37 лет составила соответственно $1374,4 \pm 68,7$ (95% ДИ: 1239,6–1509,3), $1429,9 \pm 69,7$ (95% ДИ: 1293,1–1566,7), $1420,7 \pm 64,4$ (95% ДИ: 1294,4–1547,0) и $1161,7 \pm 79,0$ (95% ДИ: 1006,8–1316,5) дня.

Сравнение кривых выживаемости реципиентов, распределенных по возрасту в соответствии с квартилями распределения, показало, что выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже у реципиентов более молодого возраста (<37 лет, $p = 0,034$) (рис. 2).

Анализ показал, что выживаемость реципиентов сердца в течение $1361 \pm 36,9$ дня после трансплантации не зависит от пола, этиологии сердечной недостаточности, наличия в предоперационном периоде недостаточности аортального клапана, тяжести состояния потенциального реципиента, оцениваемой статусом UNOS, и наличия сопутствующего сахарного диабета 2-го типа.

В зависимости от наличия в анамнезе перенесенных кардиохирургических вмешательств реципиенты были разбиты на подгруппы. У 357 ре-

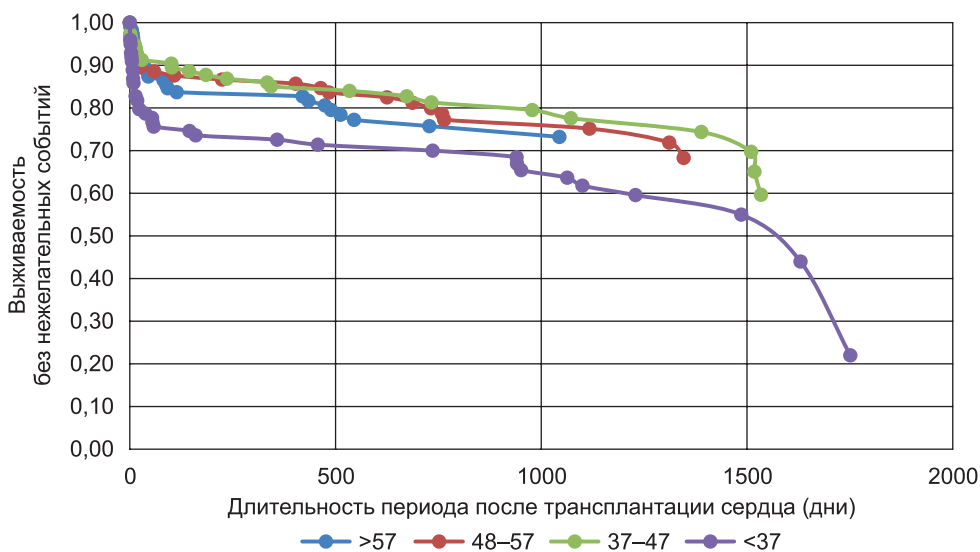


Рис. 2. Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца в зависимости от возраста

ципиентов в анамнезе не было кардиохирургических операций, 38 (10,6% от числа включенных в анализ) реципиентов ранее перенесли кардиохирургические вмешательства на «открытом сердце»: реконструктивные операции на клапанах сердца – 17 пациентов; реваскуляризацию миокарда в условиях ИК – 15; имплантация отечественной системы обхода левого желудочка была произведена у 6 больных.

Вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца, ранее перенесших кардиохирургические вмешательства, оказалась выше в 3,5 раза, чем в группе пациентов, ранее не оперированных (ОШ = 3,442, 95% ДИ: 1,733–6,837).

Средняя выживаемость без нежелательных событий в течение периода наблюдения в подгруппах реципиентов сердца, ранее не переносивших кардиохирургических вмешательств, и реципиентов, ранее оперированных, соответственно составила $1465,0 \pm 37,3$ (95% ДИ: 1391,8–1538,1) и $985,8 \pm 1$ (95% ДИ: 728,9–1242,8) дня.

Анализ кривых выживаемости показал, что у реципиентов, имеющих в анамнезе перенесенные кардиохирургические вмешательства на «открытом сердце», достоверно ниже выживаемость без нежелательных событий ($p < 0,001$) (рис. 3).

Анализ влияния факторов, связанных с донором

Среди факторов, связанных с характеристиками донора и донорского органа и потенциально влияющих на отдаленные результаты трансплан-

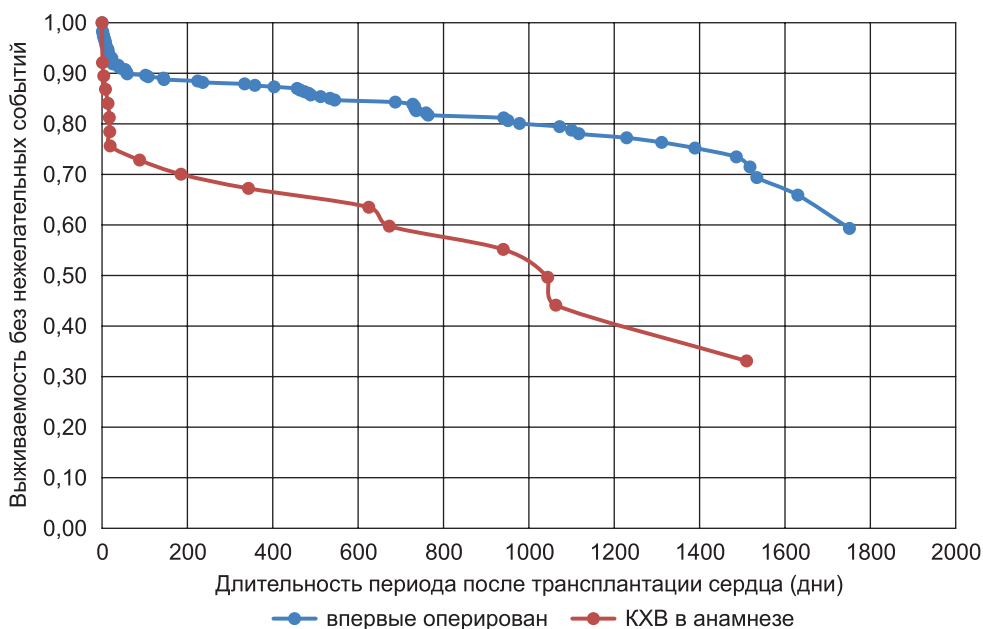


Рис. 3. Выживаемость без нежелательных событий в зависимости от наличия в анамнезе перенесенных кардиохирургических вмешательств

тации, в настоящем исследовании анализу подлежали пол и возраст, причина смерти донора; наличие инотропной поддержки кровообращения у донора, а также соответствие групп крови донора и реципиента по системе АВ0.

При анализе влияния возраста донора реципиенты были разбиты на две подгруппы относительно медианы данного показателя. В одну подгруппу вошли 215 (50,7% от числа включенных в анализ) реципиентов, которые получили трансплантат от донора моложе 44 лет, в другую – 209 (49,3%) реципиентов, у которых донор был старше 44 лет.

Вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца, получивших орган от доноров старше 44 лет, оказалась в 1,7 раза выше, чем в группе пациентов, получивших орган от более молодых доноров (ОШ = 1,696, 95% ДИ: 1,095–2,626).

Сравнение кривых выживаемости при помощи логрангового метода показало, что при трансплантации сердца от доноров более старшего возраста (>44 лет) выживаемость реципиентов в отдаленном периоде ниже ($p = 0,012$), чем при трансплантации сердца от доноров более молодого возраста.

Анализ показал, что пол и причина смерти донора, инотропная поддержка кровообращения у донора, а также совпадение групп крови доно-

ра и реципиента по системе АВ0 не влияют на выживаемость реципиентов в отдаленном периоде после трансплантации.

Анализ влияния периоперационных факторов на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца

В числе факторов, подлежащих анализу в отношении их влияния на выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленные сроки, вошли следующие: методика выполнения имплантации донорского сердца; длительность искусственного кровообращения; продолжительность ишемии донорского сердца; применение в раннем послеоперационном периоде механической поддержки кровообращения – системы бивентрикулярного обхода сердца, дополненной экстракорпоральной мембранной оксигенацией.

Выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже у реципиентов с большей продолжительностью искусственного кровообращения во время трансплантации сердца (более 117 минут, $p = 0,033$, рис. 4); при этом вероятность развития нежелательных событий в 1,7 раза выше, чем в группе пациентов, у которых длительность искусственного кровообращения была менее 117 минут (ОШ = 1,666, 95% ДИ: 1,050–2,643).

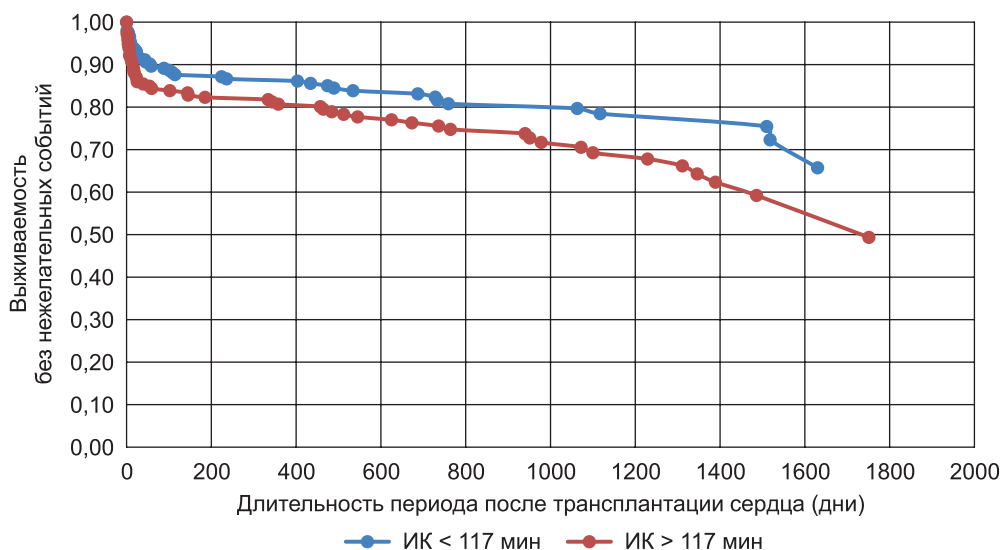


Рис. 4. Выживаемость реципиентов сердца без нежелательных событий в зависимости от длительности искусственного кровообращения при выполнении операции ортотопической трансплантации сердца

Сравнение кривых выживаемости показало, что выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже ($p = 0,016$) у реципиентов, которым потребовалось применение механической поддержки кровообращения (рис. 5). Вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца с механической поддержкой кровообращения выше в 1,7 раза, чем в группе пациентов без таковой (ОШ = 1,713, 95% ДИ: 1,088–2,697).

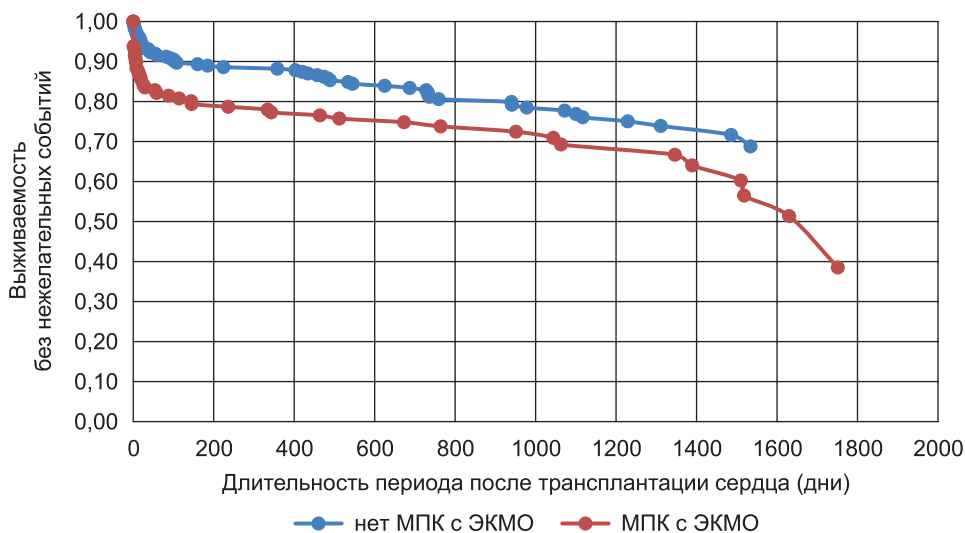


Рис. 5. Выживаемость реципиентов сердца без нежелательных событий в зависимости от использования в раннем послеоперационном периоде механической поддержки кровообращения (МПК с ЭКМО)

Исследование влияния факторов раннего посттрансплантационного периода

Аналізу было подвергнуто влияние следующих факторов, действующих в течение $33,4 \pm 0,9$ дня после трансплантации: развитие почечной недостаточности, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии; имплантация искусственного водителя ритма; ряд анатомо-функциональных показателей, определяемых при ультразвуковом исследовании перед выпиской пациента из стационара (размеры правого и левого предсердий, толщины задней стенки трансплантированного сердца, наличие регургитации на аортальном клапане).

Сравнение кривых выживаемости не выявило достоверных различий между пациентами, нуждающимися и не нуждающимися в раннем посттрансплантационном периоде в имплантации искусственного водителя

ритма ($p = 0,636$); в заместительной почечной терапии ($p = 0,116$). Однако вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца, которым проводилась заместительная почечная терапия в раннем послеоперационном периоде, все же вдвое выше, чем в группе пациентов, которым не проводилась заместительная почечная терапия (ОШ = 2,006, 95% ДИ: 1,064–3,784).

Анализ показал, что методика имплантации, как и длительность ишемии донорского сердца, не влияют на выживаемость реципиентов в отдаленные сроки.

Факторами, связанными с выживаемостью реципиентов в отдаленном периоде, являются размер левого предсердия и толщина миокарда задней стенки левого желудочка трансплантата, определяемые спустя месяц после трансплантации. У пациентов с максимальным размером левого предсердия более 72 мм (рис. 6) и реципиентов, у которых толщина задней стенки миокарда левого желудочка была более 12 мм (рис. 7), выживаемость оказалась ниже ($p = 0,049$ и $p = 0,023$ соответственно).

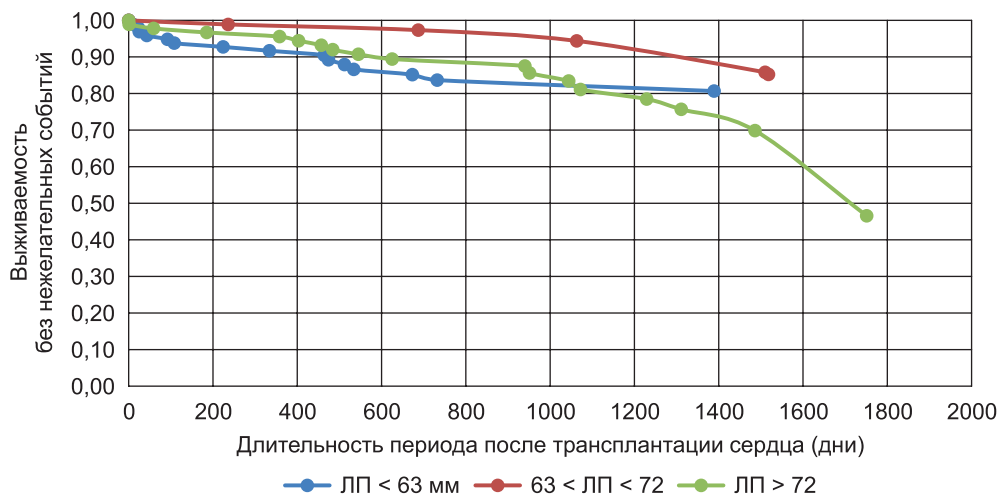


Рис. 6. Выживаемость без нежелательных событий реципиентов сердца в зависимости от размера левого предсердия в раннем послеоперационном периоде

Вероятность развития нежелательных событий в группе реципиентов сердца, у которых размер левого предсердия был более 72 мм, выше в 3,8 раза, чем в группе реципиентов сердца, у которых размер левого предсердия 63–72 мм (Ш = 3,808, 95% ДИ: 1,340–10,824).

Величина правого предсердия и наличие регургитации на аортальном клапане, согласно результатам настоящего исследования, не влияли на выживаемость реципиентов.

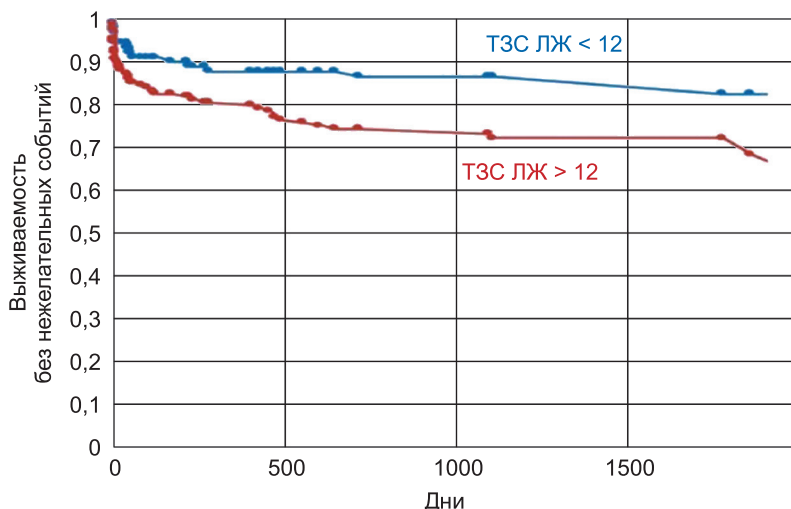


Рис. 7. Выживаемость реципиентов сердца без нежелательных событий в зависимости от толщины задней стенки трансплантата, определяемой в раннем послеоперационном периоде

Изучение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на клинические результаты трансплантации сердца

В анализ включены 349 реципиентов сердца. В зависимости от приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в послеоперационном периоде, реципиенты были разбиты на две подгруппы: 227 реципиентов после трансплантации сердца не принимали иАПФ; 122 реципиента в дополнение к иммуносупрессивной терапии получали иАПФ: лизиноприл в дозе 2,5–5 мг/сут – 27 пациентов, периндоприл в дозе 2,5–10 мг/сут – 84 пациента, рамиприл в дозе 5–10 мг/сут – 11 пациентов (рис. 8).

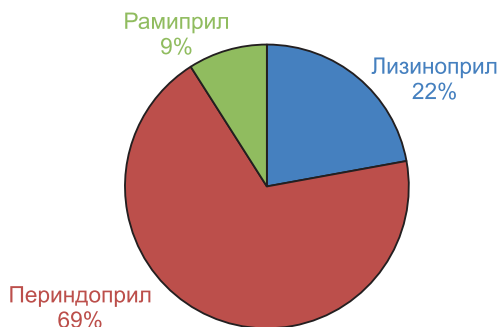


Рис. 8. Ингибиторы АПФ, назначаемые реципиентам сердца, включенным в исследование

Ингибиторы АПФ назначались в качестве антигипертензивного средства. Следует отметить, что помимо ингибиторов АПФ в качестве антигипертензивной терапии реципиентам сердца также могли назначаться диуретики и антагонисты кальция как в монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

За весь период наблюдения число нежелательных событий составило 72 (32%) у реципиентов, не принимавших после трансплантации иАПФ, 21 (17%) – у реципиентов, принимавших эти препараты.

Средняя выживаемость без нежелательных событий в течение периода наблюдения в подгруппах реципиентов сердца, не принимавших иАПФ, и получавших эти лекарственные средства в дополнение к иммуносупрессивной терапии, соответственно, составила $1224,0 \pm 55,7$ (95% ДИ: 1114,6–1333,3) и $1610,9 \pm 45,1$ (95% ДИ: 1522,4–1699,5) дня.

Анализ кривых выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца, не принимавших после трансплантации иАПФ, и реципиентов, принимавших эти лекарственные средства, показал наличие достоверных различий ($p < 0,001$) (рис. 9).

Сравнение кривых выживаемости при помощи логрангового метода свидетельствует о благоприятном влиянии на выживаемость без нежелательных событий приема ингибиторов АПФ.

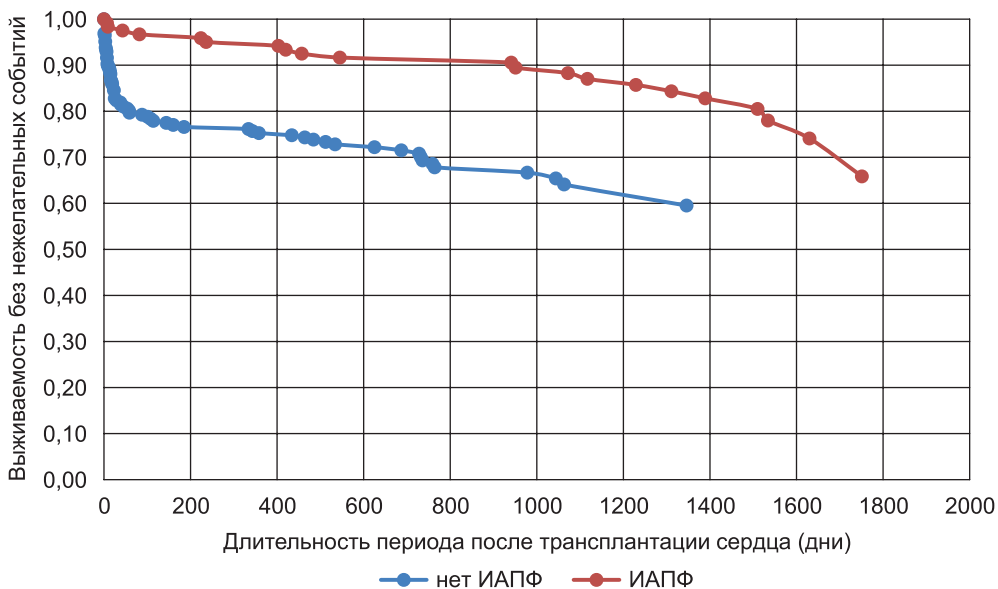


Рис. 9. Выживаемость без нежелательных событий у реципиентов сердца, принимающих и не принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в послеоперационном периоде

Изучение влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на анатомо-функциональные показатели миокарда левого желудочка сердечного трансплантата

Реципиентам сердца выполнялись повторные эхокардиографические исследования: в течение 1-й недели после операции, в течение периода первичной госпитализации (ранний послеоперационный период – спустя в среднем $33,4 \pm 0,9$ дня после ТС), через год после операции (в среднем, через $335,2 \pm 16,1$ дня), а также к окончанию периода наблюдения – через $1361,6 \pm 36,9$ дня. Результаты исследования динамики конечного диастолического размера левого желудочка представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели конечного диастолического размера (см) левого желудочка трансплантата в группах реципиентов сердца, получавших и не получавших ингибиторы АПФ в качестве адьювантной терапии

Срок после ТС	Без иАПФ	иАПФ
1-я неделя	$4,55 \pm 0,39$	$4,58 \pm 0,38$
$33,4 \pm 0,9$ дня	$4,53 \pm 0,11$	$4,60 \pm 0,08$
$335,2 \pm 16,1$ дня	$4,58 \pm 0,08$	$4,65 \pm 0,09$
$1361,6 \pm 36,9$ дня	$4,63 \pm 0,09$	$4,67 \pm 0,11$

Сравнительный анализ динамики показателей величины конечного диастолического размера левого желудочка сердечного трансплантата выявил тенденцию к увеличению этого показателя с течением времени, не достигающую уровня статистической значимости. Достоверных различий между группами реципиентов сердца, получавших и не получавших ингибиторы АПФ, выявлено не было.

В табл. 3 представлены результаты измерения толщины задней стенки левого желудочка трансплантата в различные сроки после трансплантации сердца у реципиентов, получавших и не получавших препараты иАПФ в качестве дополнительной терапии.

Результаты исследования показали, что у реципиентов сердца, не получающих ингибиторы АПФ, к концу периода наблюдения выявлено прогрессирующее увеличение толщины задней стенки левого желудочка, в то время как у реципиентов, получавших эти лекарственные средства, подобные изменения отсутствуют.

К концу периода наблюдения различия в среднем значении толщины задней стенки левого желудочка трансплантата у реципиентов, прини-

Таблица 3

**Изменение показателей толщины задней стенки (см)
левого желудочка трансплантата в группах
реципиентов сердца, получавших и не получавших
ингибиторы АПФ в качестве
адьювантной терапии**

Срок после ТС	Без иАПФ	иАПФ
1-я неделя	1,23 ± 0,05	1,20 ± 0,04
33,4 ± 0,9 дня	1,27 ± 0,09	1,29 ± 0,03
335,2 ± 16,1 дня	1,24 ± 0,03	1,21 ± 0,04
1361,6 ± 36,9 дня	1,35 ± 0,03*	1,24 ± 0,03**

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями в 1-ю неделю после трансплантации; ** – $p < 0,05$ в сравнении с пациентами, не получавшими иАПФ.

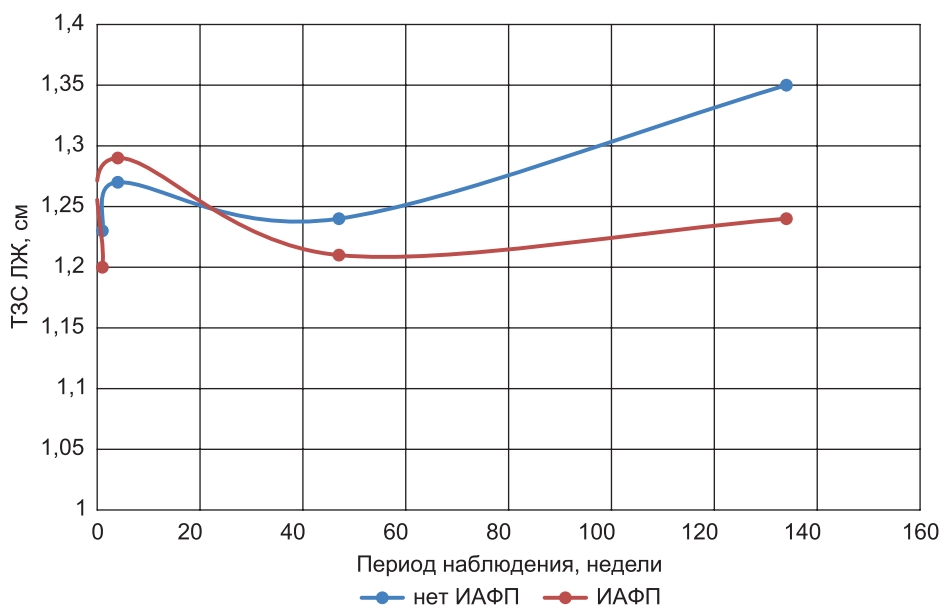


Рис. 10. Динамика изменений величины показателя толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) сердечного трансплантата в группах реципиентов сердца, получавших и не получавших ингибиторы АПФ в качестве адьювантной терапии

мавших и не принимавших иАПФ, достигают статистической значимости (рис. 10).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что прием ингибиторов АПФ оказывает благоприятное влияние на толщину миокарда

левого желудочка трансплантата и что последнее может являться одним из объяснений положительного эффекта этих препаратов на клинические результаты трансплантации сердца, а именно выживаемость реципиентов без нежелательных событий в отдаленные сроки после трансплантации.

Выводы

1. Выживаемость реципиентов сердца в течение $1361 \pm 36,9$ дня после трансплантации не зависит от пола, этиологии сердечной недостаточности, тяжести состояния потенциального реципиента, оцениваемой статусом UNOS, и наличия сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. Риск развития нежелательных событий достоверно выше у лиц моложе 37 лет и пациентов, ранее перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения.
2. Выживаемость без нежелательных событий ниже у реципиентов сердца от доноров старшего возраста (более 44 лет, $p = 0,012$). Пол и причина смерти донора, инотропная поддержка кровообращения у донора, а также совпадение групп крови донора и реципиента по системе АВ0 не влияют на выживаемость реципиентов в отдаленном периоде после трансплантации.
3. Выживаемость без нежелательных событий достоверно ниже у реципиентов с продолжительностью искусственного кровообращения во время трансплантации сердца более 117 минут ($p = 0,033$) и у реципиентов, которым в раннем посттрансплантационном периоде применяли механическую поддержку кровообращения ($p = 0,016$); методика имплантации, как и длительность ишемии донорского сердца, не влияют на выживаемость реципиентов в отдаленные сроки.
4. Почечная недостаточность, требующая проведения заместительной почечной терапии, имплантация искусственного водителя ритма в раннем посттрансплантационном периоде не влияют на отдаленные результаты трансплантации сердца. Факторами, связанными с выживаемостью реципиентов в отдаленном периоде, являются размер левого предсердия и толщина задней стенки левого желудочка трансплантата, определяемые спустя месяц после трансплантации. У пациентов с максимальным размером левого предсердия более 72 мм и реципиентов, у которых показатель толщины задней стенки был более 12 мм, выживаемость ниже ($p = 0,049$ и $p = 0,023$ соответственно).
5. Фактором, связанным с улучшением выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца в отдаленном периоде пос-

ле трансплантации, является прием в качестве дополнительной терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

6. В отдаленные сроки после трансплантации показатель толщины задней стенки левого желудочка трансплантата у реципиентов сердца, получавших иАПФ, достоверно ниже, чем у реципиентов, не получавших иАПФ ($1,24 \pm 0,3$ см и $13,5 \pm 0,03$ см, $p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. С целью снижения риска нежелательных событий в отдаленном периоде после трансплантации сердца рекомендована своевременная диагностика и выявление до-, пери- и посттрансплантационных факторов риска у реципиентов трансплантированного сердца.
2. У пациентов с трансплантированным сердцем целесообразно использовать в составе комплексной посттрансплантационной терапии препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.
3. Назначение препаратов ингибиторов АПФ рекомендовано реципиентам с целью профилактики развития нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шевченко А.О., Фараджов Р.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Никитина Е.А., Орлов В.И., Тюняева И.Ю., Миронков Б.Л. Ингибиторы АПФ у реципиентов сердца: результаты одноцентрового исследования // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 14–21.
2. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.М., Фараджов Р.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Миронков Б.Л., Шевченко А.О. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. XX. – № 4. – С. 22–29.
3. Созыкин А.В., Никитин А.Э., Шлыков А.В., Новикова Н.А., Оганесян А.С., Фараджов Р.А., Шевченко О.П. Внутрисосудистые методы визуализации: интервенционное лечение пациентов с ишемической болезнью сердца на современном этапе // *Эндоваскулярная хирургия*. – 2018. – Т. V. – № 3. – С. 335–345.
4. Наумов Я.А., Шевченко О.П., Орлова И.Ю., Фараджов Р.А., Наумова Н.А. Показатели системы гемокоагуляции при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2018. – Т. XVII. – № 3. – С. 27–32.

Список сокращений

ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
МПК	– механическая поддержка кровообращения
ОШ	– отношение шансов
СД	– сахарный диабет
ТС	– трансплантация сердца
РКМП	– рестриктивная кардиомиопатия
НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ЭМБ	– эндомикардиальная биопсия
ЭхоКГ	– эхокардиография
НУНА	– Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (англ. New York Heart Association)
SHEM	– сиэттлская прогностическая модель оценки риска смерти у больных сердечной недостаточностью (англ. The Seattle Heart Failure Model)
UNOS	– некоммерческая негосударственная научно-исследовательская организация США (Ричмонд, штат Вирджиния), занимающаяся исследованиями и образовательной деятельностью в области трансплантации органов (англ. United Network for Organ Sharing)

**МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК**

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРОБЕЖНОГО НАСОСА КАНАЛЬНОГО ТИПА

Кулешов А.П., Иткин Г.П.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенными среди существующих причин смерти. Мировая статистика приводит численные значения 23 миллиона больных, находящихся на разных стадиях сердечной недостаточности (СН) [Roger, 2012]. По данным США, количество больных СН с каждым годом увеличивается на 600 тысяч человек [Lloyd-Jones, 2010]. Хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК) по NYHA в РФ страдают 7% населения, что составляет около 7,8 млн человек, из которых 30% находятся в терминальной стадии [Мареев, 2006]. Ежегодная статистика смертности больных СН в РФ составляет 600 тысяч человек [Терещенко, 2013]. В среднем смертность от СН достигает 80% в течение 5 лет [Amma, 2007]. Для пациентов с терминальной ХСН (III–IV ФК) на сегодняшний день смертность в течение одного года составляет 70% [Hershberger, 2003]. Риску подвержены категории граждан всех возрастных групп, к тому же в последние годы увеличивается число молодых людей, подверженных риску развития терминальной СН. В связи с этим с каждым годом увеличивается число пациентов, которым требуется незамедлительная пересадка сердца. Сегодня наиболее частой причиной стремительно нарастающей СН является кардиомиопатия на фоне воспалительных процессов организма, вызванных в большинстве случаев ОРЗ и ОРВИ. Фармакологические препараты (периферические вазодилататоры, β -блокаторы, сердечные гликозиды) могут поддержать стабильное состояние на стадиях начальных клинических проявлений СН I–II ФК, а у пациентов с терминальной ХСН (III–IV ФК) не всегда могут не дать существенного эффекта. Ввиду данных фактов актуальность помощи врачам и пациентам в лечении СН как никогда высока.

Немедикаментозные методы лечения СН включают в себя трансплантацию сердца (ТС), а также методы механической поддержки кровообращения (МПК). Дефицит донорских органов, и в частности сердца, не может обеспечить всех нуждающихся в ТС. В США выполняется около 2,5 тыс. операций ТС в год, тогда как потребность в них составляет 70 тыс. [Taylor, 2007; Lund, 2015]. В России потребность в пересадке сердца составляет около 25–30 тыс. операций в год. При этом большая часть ТС проводится в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (НМИЦ ТИО) – 103, по данным за 2015 год [Готье, 2015]. За время ожидания СН прогрессирует и приводит к снижению сократительной функции миокарда до минимального уровня, который не может обеспечить полноценную жизнедеятельность организма. Ситуация осложняется тем, что не всегда есть возможность стать кандидатом на ТС, например, ввиду пожилого возраста или системных хронических заболеваний. Пациенты с такими осложнениями нуждаются в процедурах МПК, таких как экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и обход левого желудочка сердца (ОЛЖС), которые в настоящее время широко используются для лечения СН. Процедуры МПК применяют механические устройства, позволяющие обеспечивать требуемый уровень расхода крови. Одним из элементов большого количества систем МПК является центробежный насос (ЦН), например, в системе ЭКМО.

Сегодня в российских клиниках используются преимущественно зарубежные ЦН. В ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» с 2011-го по 2016 год проведено 234 процедуры с аппаратом ЭКМО [Готье, 2018], в котором преимущественно используется ЦН Rotaflow (Maquet AG, Германия). В связи с общей политикой нашего государства по импортозамещению была поставлена задача создания отечественного аппарата ЭКМО, которая столкнулась с необходимостью разработки в его составе отечественного ЦН, не уступающего по своим характеристикам ЦН Rotaflow, а также в перспективе для использования такого насоса в процедуре экстракорпорального ОЛЖС. Одновременно создание экстракорпорального ЦН должно стать основой для разработки имплантируемой модели ЦН, которая требует проведения дополнительных исследований по оптимизации насоса с точки зрения минимизации вероятности тромбообразования в полостях насоса и травмы крови. Требование связано с необходимостью в условиях длительной работы насоса в организме пациента свести к минимуму зависимость МПК от антитромбогенной терапии.

Разработка отечественного экстракорпорального и в дальнейшем имплантируемого ЦН направлена на создание устройства с оптимальными медико-техническими характеристиками и обеспечением высоких медико-биологических показателей в системах ЭКМО и ОЛЖС. Немало-

важное значение приобретает также экономический фактор, поскольку в мировой практике производство ЦН менее затратное по сравнению с осевыми насосами.

Цель исследования

Разработка и исследования отечественного малотравматичного центробежного насоса для использования его в системах экстракорпоральной мембранной оксигенации и обхода левого желудочка сердца.

Задачи исследования

1. Разработка медико-технических требований к экстракорпоральному центробежному насосу.
2. Проведение теоретического анализа совместной работы центробежного насоса и сердца с точки зрения физиологии сердечно-сосудистой системы.
3. Провести теоретическое обоснование применения канальной конструкции рабочего колеса.
4. Разработка 3-мерной математической модели центробежного насоса.
5. Разработка конструкции макетного образца центробежного насоса.
6. Разработка привода центробежного насоса для обеспечения работы насоса в условиях ЭКМО.
7. Разработка методики и проведение стендовых исследований расходно-напорной и энергетической характеристик насоса.
8. Разработка методики и проведение стендовых исследований гемолиза центробежного насоса.

Научная новизна

Разработаны методы проведения программных расчетов гидродинамики внутри насосного потока на макроуровне с возможностью получения характеристики с достаточной точностью при минимальных компьютерных ресурсах. Новые методы оценки моделирования ЦН учитывают не только численные значения гидродинамических показателей потока, но и векторный анализ распределения скоростей потока для выбора конструкций с минимальными гидродинамическими потерями и воздействиями на кровь. Разработана оригинальная система канального ЦН (КЦН), конструкция рабочего колеса (РК) которого представляет собой каналы постоянного сечения, изогнутые по логарифмической спирали с малым углом выхода, что позволяет снизить турбулентность потока в насосе и повысить биосовместимые характеристики насоса (снижение гемолиза, застойных зон и зон рециркуляции).

Практическая значимость

Проведенные компьютерные исследования позволили разработать оптимальную конструкцию КЦН, отвечающую медико-техническим и медико-биологическим требованиям ЭКМО и ОЛЖС. На основе проектируемых геометрических параметров реализован макетный образец с перспективой его дальнейшей экспериментально-клинической апробации и применения в системах ЭКМО и ОЛЖС.

Разработаны и реализованы стенды для оценки взаимодействия параллельной работы левого желудочка сердца (ЛЖС) и КЦН, исследования расходно-напорных и гематологических (гемолиз, тромбообразование) характеристик КЦН в различных режимах работы.

Реализован бесконтактный двигатель постоянного тока для привода КЦН, с возможностью моделирования режимов постоянного и переменного вращения рабочего колеса.

Положения, выносимые на защиту

1. Медико-технические требования, определившие конструктивные особенности и рабочие параметры КЦН: воспроизводимые параметры расхода крови от 1 до 5 л/мин при перепаде давления 100 ± 5 мм рт. ст. в условиях ОЛЖС и при перепаде давления до 300 мм рт. ст. в условиях ЭКМО, масса ЦН не более 100 г, диаметр наружного корпуса не более 70 мм, мощность тепловыделений не более 10 Вт, объем заполнения кровью не более 30 мл, скорость вращения не более 5000 об/мин.
2. Оптимальные режимы работы КЦН, обеспечивающие полный диапазон параметров, которые расширяют возможности использования насоса в режиме пульсации (скорость вращения РК от 1000 до 3500 об/мин, объемный расход от 1 до 15 л/мин, перепад давления от 20 до 300 мм рт. ст.).
3. Исследования разработанной конструкции КЦН показали удовлетворительные результаты расходно-напорных и гематологических характеристик, соответствующие заданным допустимым пределам (рабочие параметры рассчитаны на режим 2200 ± 200 об/мин, расход $5 \pm 0,5$ л/мин и перепад давления 100 мм рт. ст., в котором КЦН показал стабильное вращение РК, энергопотребление 5 Вт и низкие показатели гемолиза).
4. Разработанный малогабаритный привод КЦН обеспечивает стабильное вращение РК со скоростью до 5000 об/мин при максимальной потребляемой мощности 10 Вт.
5. Исследования КЦН в экспериментах на разработанном стенде для оценки медико-биологических и функциональных характеристик

показали высокую биосовместимость насоса и совместимость с сердечно-сосудистой системой (ССС).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы методы математического расчета и гидродинамическое моделирование, методы стендовых исследований и методы статистической обработки полученных данных.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных расчетных и экспериментальных исследований с использованием современных компьютерных методов исследования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка канальных центробежных насосов для кратковременной и длительной механической поддержки кровообращения» (2018–2020 гг.). Апробация работы состоялась 21.08.2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику лаборатории биотехнических систем Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. На основе этих результатов проводятся доклинические испытания.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получено 3 свидетельства государственной регистрации программы для ЭВМ.

Основное содержание работы

Материалы и методы

Данная работа посвящена разработке канального центробежного насоса и привода для применения в процедурах ЭКМО и ОЛЖС с помощью широкого комплекса методов исследования: математического моделирования, гидродинамических стендовых исследований расходно-напорных характеристик. В ходе работы производились математические расчеты основных компонентов насоса с использованием метода 3-мерного моделирования, а также проводились стендовые исследования взаимодействия ЛЖС и КНЦ и гемолизные испытания макетного образца насоса.

Метод 3D-моделирования

Применение программного пакета компьютерного анализа Computational Fluid Dynamics (CFD) позволило производить оценку характеристик разрабатываемого КЦН крови и оптимизировать его характеристики в условия работы ОЛЖС и ЭКМО. С помощью методов вычислительной гидродинамики произведено моделирование различных вариантов конструкции, что позволило выбрать модель с оптимальными характеристиками потока (поля скоростей, перепад давления и др.) и оценить степень воздействия на кровь. В сравнении с экспериментальными методами CFD обеспечивает относительно эффективный способ разработки и оптимизации конструкций ЦН до воплощения в готовое изделие. Моделирование обеспечило получение подробной информации о потоке в проточном тракте ЦН при различных граничных условиях: сдвиговые напряжения, турбулентность, зоны стагнации и рециркуляции, потенциально опасные с точки зрения тромбообразования.

Следует учитывать, что программные расчеты с разными моделями турбулентности дают результаты с 10% погрешностью, которые в разной степени близки к экспериментальным. Это предполагает возможность прогнозирования тромбообразования в застойных зонах и гемолиза на основании оценки сдвигового напряжения с той же погрешностью. Ввиду оптимального распределения ресурсов компьютера для расчетов выбрана «SST k- ω »-модель как наиболее точная и наименее ресурсозатратная.

Метод стендовых исследований взаимодействия ЛЖС и КНЦ

Цели стендовых исследований заключаются в создании условий взаимодействия левого желудочка сердца (ЛЖС) и КЦН для оценки эффективности взаимодействия. Моделирование условий ОЛЖС осуществлялось на стенде, имитирующем большой круг кровообращения, который изображен на рис. 1. Пневмопривод настраивается на обеспечение условий СН. Объем выбрасываемой жидкости искусственного желудочка

сердца (ИЖС) в аортальную трубку составляет 50 мл при частоте 70 ударов в минуту. Тем самым расход ИЖС доводится до 3,5 л/мин. Установка давления производится настройкой параметров пневмопривода и зажимом между резервуарами. АД ИЖС в режиме СН составило 90/70 мм рт. ст., а среднее значение ЦВД – 22 мм рт. ст. После установления режима СН производился запуск КЦН в режимах постоянных оборотов рабочего колеса (ОРК), сопультации и контрпульсации и анализ каждого режима.

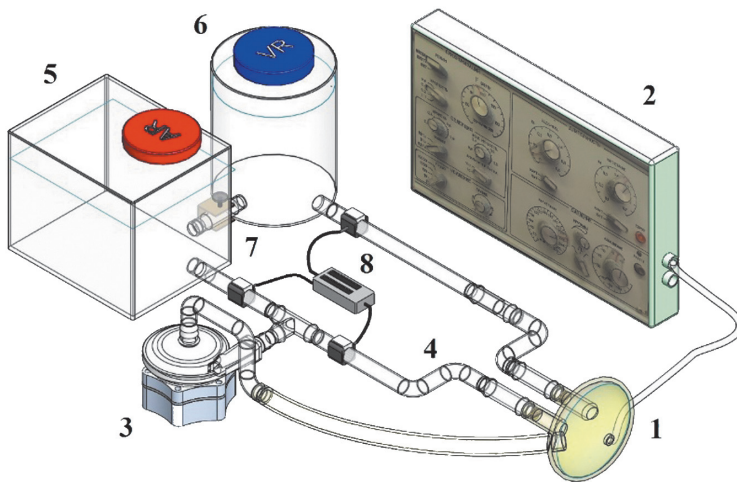


Рис. 1. Схема стенда моделирования взаимодействия КЦН и большого круга кровообращения: 1 – ИЖС; 2 – пневмопривод; 3 – КЦН; 4 – аортальная трубка; 5 – артериальный резервуар; 6 – венозный резервуар; 7 – механический зажим; 8 – набор датчиков потока

Метод проведения гемолизных испытаний

В ходе исследований проведены гемолизные испытания КЦН. Стенд испытаний показан на рис. 2. Контур заполняют 450–500 мл свежей крови, в которую добавляют 1 мл гепарина для профилактики процессов свертывания крови. На выходной канюле насоса устанавливают винтовой зажим для регулировки перепада давления с помощью гидравлического сопротивления. На входе и на выходе КЦН устанавливаются датчики регистрации давления и расхода, производящие непрерывный мониторинг.

Порядок проведения эксперимента:

- 1) контур заполняют прогретой до 37 ± 1 °С донорской кровью;
- 2) с помощью запуска КЦН удаляются пузырьки воздуха через порт выборки крови в пакете;
- 3) производится забор образца крови для определения начальных параметров крови;

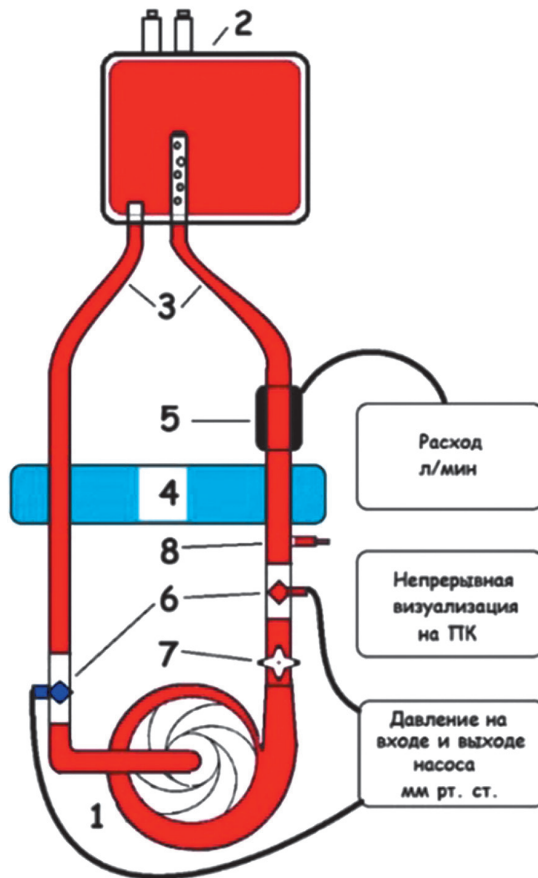


Рис. 2. Схема стенда для гемолизных испытаний: 1 – КЦН; 2 – пакет с кровью; 3 – проточные магистрали; 4 – нагреватель; 5 – расходомер; 6 – датчики измерения давления; 7 – зажим регулировки давления в контуре; 8 – клапан забора крови

- 4) скорость РК КЦН доводится до значения 2200 об/мин, а параметры эксперимента до установления расхода 5 л/мин и перепада давления 100 мм рт. ст.;
- 5) время эксперимента составляет 3 часа, в течение которых каждые 30 минут проводится забор пробы крови для определения динамики нарастания гемолиза.

Разработка канального центробежного насоса

Медико-технические требования к КЦН для ОЛЖС и ЭКМО основаны на опыте исследований в области конструирования насосов для систем МПК и клинической практике в области применения ОЛЖС и ЭКМО.

Основные параметры разрабатываемого КЦН:

1. Расход насоса в диапазоне 1–5 л/мин при перепаде давления 80–100 мм рт. ст. для режима ОЛЖС и 1–3 л/мин при перепаде давления 200–300 мм рт. ст. для режима ЭКМО.
2. Гемолиз не более 40 мг/дл (0,04 г/л).
3. Габаритные размеры насоса:
 - диаметр корпуса не более 75 мм;
 - высота насоса не более 30 мм;
 - объем насоса без привода не более 60 мл;
 - масса насоса не более 100 г;
 - объем заполнения насоса без привода не более 40 мл;
 - диаметр входной/выходной канюли – 10 мм.
4. Максимальная температура рабочих частей, контактирующих с кровью, не более 37 °С.
5. Диапазон вращения РК от 0 до 5000 об/мин.
6. Габариты привода не более 80 × 80 × 40 мм.
7. Потребляемая мощность привода должна быть не более 10 Вт.
8. Эффективность насоса не менее 40%.

Подход к созданию КЦН

Концепция разработки КЦН содержит типовые пункты проектирования каждого ЦН, которые заключаются в расчете габаритных размеров, зон входа и выхода, зоны спирального отвода и РК. Одной из отличительных особенностей КЦН является глубокая проработка геометрии с использованием максимальных программных математических затрат для реализации повышенной точности. Приняты во внимание существующие теоретические, экспериментальные и фундаментальные основы для разработки наиболее оптимального решения проектирования КЦН.

Кроме этого, автором предлагается оригинальное техническое решение изменения проточной области РК, замысел которого направлен на улучшение гидродинамических свойств потока. Это решение включает замену лопастей РК закрытого типа на каналы постоянного кругового сечения с применением метода их закрутки с помощью спиральной траектории.

Расчет параметров модели КЦН

Общепринятая практика проектирования ЦН для крови основана на первоначальном математическом расчете геометрических параметров по заданным медико-техническим требованиям. Выбор гидродинамических параметров осуществляется из условий применения КЦН в процедурах ОЛЖС и ЭКМО.

Теория построения КЦН включает принцип подобия, в рамках которого насос рассчитывается с учетом опыта разработки аналога или эталон-

ного насоса. С учетом методик проектирования [Ломакин, 1966] определяются диаметр входного отверстия РК и диаметр РК по формуле 1 и 2.

$$D_0 = \sqrt{\frac{4 \cdot Q_k}{\pi \cdot v_{in}}} = 0,0125 \text{ м}, \quad (1)$$

$$D_r = 2 \cdot R_r = 2 \cdot \frac{v_{out}}{\omega} = 0,046 \text{ м}, \quad (2)$$

где Q_k – расход; v_{in} – входная скорость; v_{out} – выходная скорость; ω – угловая скорость.

Проектирование каналов РК

Предлагаемое изменение геометрии проточной зоны РК позволяет формировать ламинарный поток крови в РК, снижая интенсивность и объем вихревых зон и зон стагнации крови, в результате чего минимизируется гемолиз и тромбоз крови. На рис. 3, а, изображен изометрический 3-мерный вид РК разрабатываемого КЦН.

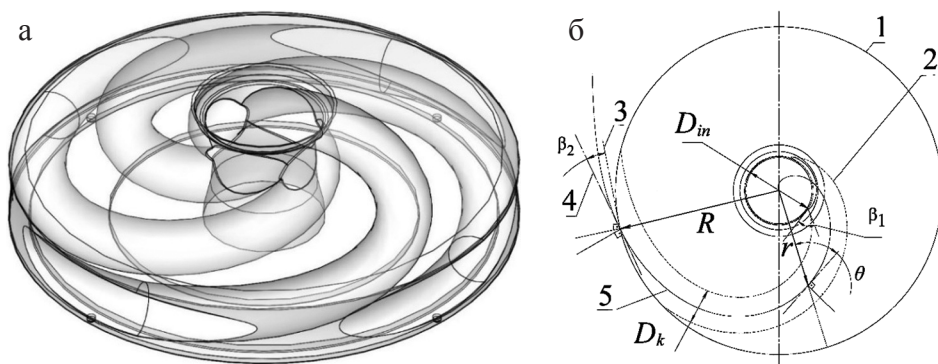


Рис. 3. Канальная структура РК: а – изометрический вид с четырьмя каналами; б – схема построения канала

В диске РК вырезаны 4 трубчатых канала постоянного сечения с диаметром 5 мм. На рис. 3, б, изображен чертеж геометрии построения канала (вид РК сверху), где: 1 – РК; 2 – трубчатый канал; 3 – касательная к наружному диаметру диска ротора в точке выхода потока; 4 – касательная к логарифмической кривой в точке выхода потока; 5 – логарифмическая кривая; β_1 – угол входа в канал; β_2 – угол выхода канала из РК; D_k – диаметр трубчатого канала. Канал представляет собой сформированное по логарифмической спирали круглое сечение. Логарифмическая кривая характеризуется следующими параметрами: θ – угол отклонения от нуля; r – радиус-вектор точки спирали; R – радиус-вектор точки выхода канала из РК. Использование логарифмической спирали определяется одним из

ее свойств, которое состоит в том, что угол, составляемый касательной в произвольной точке кривой по отношению к радиус-вектору r в точке касания, является постоянным. Это позволяет при заданном диаметре D_k канала получить линейное увеличение скорости движения жидкости в нем. Спиралевидность канала создает плавное протекание единицы объема жидкости. В ходе расчетов параметров РК были определены угол входа потока β_1 в каналы и угол выхода β_2 , составляющие 12,5 и 9,7 градуса. Угол выхода β_2 потока определяется вектором скорости потока при выходе из канала, направленным по касательной к логарифмической кривой и касательной к вектору радиальной скорости на окружности РК в точке пересечения упомянутых кривых. Это условие обеспечит оптимальное сопряжение потока жидкости при переходе из РК в выходную магистраль спирального отвода.

Расчет спирального отвода

Следующим этапом расчета ЦН является оптимизация выходной области насоса, которая заключается в создании спирального отвода. Основное условие проектирования заключается в линейном увеличении скорости потока с увеличением площади сечения. Для построения спирального отвода использовалось 16 линейно увеличивающихся сечений, расположенных по окружности равномерно с промежутком 22,5 градуса (рис. 4). Каждое сечение имеет круговой профиль, что обеспечит равномерное распределение вихревого потока в нем.

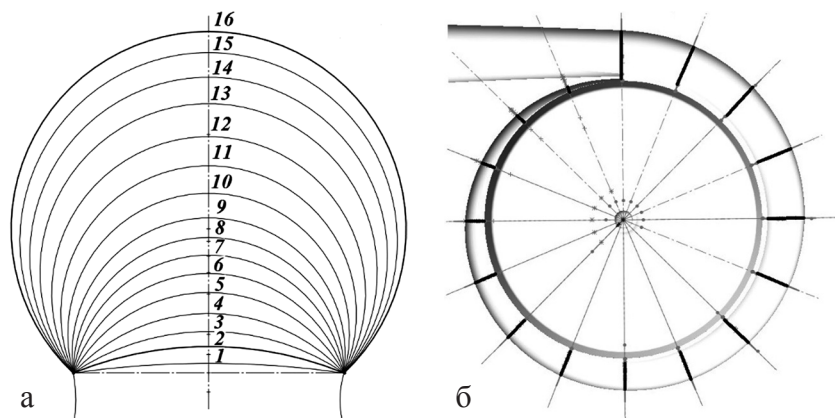


Рис. 4. Спиральный отвод КЦН: а – профили круговых сечений; б – вид сверху

Моделирование скоростей потока и давления

Результаты полученных геометрических параметров разработанных частей насоса являются основой построения 3-мерной модели. Проведен

анализ CFD рабочей точки 2200 об/мин для ОЛЖС при непрерывном потоке в условиях расхода 5 л/мин и перепада давления 100 мм рт. ст. при скоростном режиме 2200 об/мин. Распределение давления при скорости вращения РК 2200 об/мин показано на рис. 5.

На рис. 6 показаны распределения скоростей потока в сечении корпуса, произведенном по срединной линии выходного тракта. Можно от-

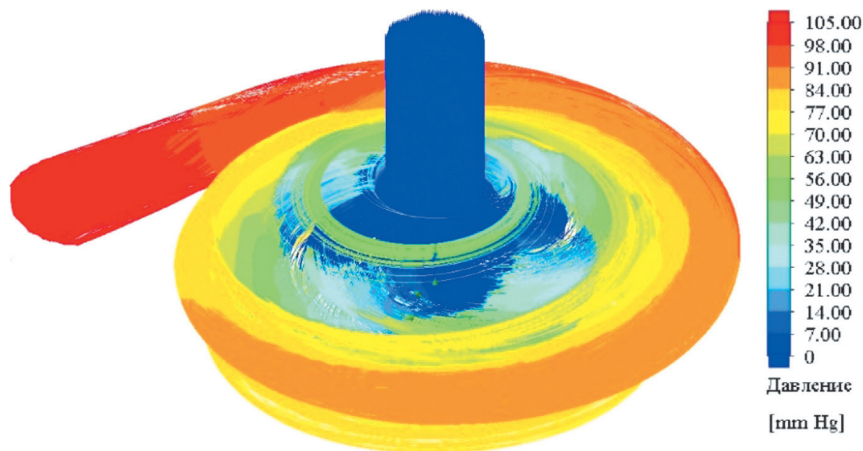


Рис. 5. Распределение давления при скорости вращения РК 2200 об/мин, расходе 5 л/мин и перепаде давления 103 мм рт. ст.

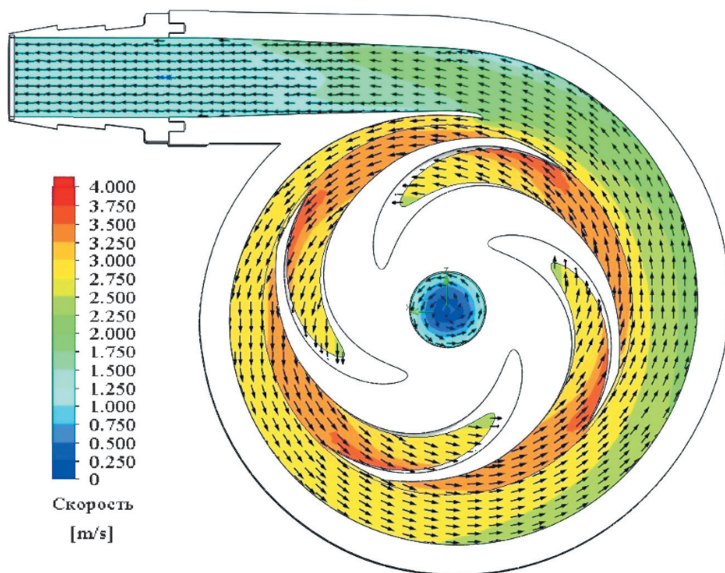


Рис. 6. Распределение скоростей потока в горизонтальном осевом сечении КЦН

метить линейное увеличение скорости потока в каналах. Входной поток имеет скорость 0,6 м/с, соответствующую расчетной, и изменяется от 1 до 4,5 м/с в соответствии с гидродинамическими рекомендациями скоростного режима от 3 до 7 м/с на выходе из проточного тракта РК. На входе и выходе насоса при достижении до рабочей точки зон стагнации не образуются. Среднее значение выходной скорости потока снижается до 1,28 м/с ввиду расширения диффузора. В области перехода спирального отвода в диффузор не наблюдается зон рециркуляции потока.

Важным свойством потока в рассчитанных сечениях спирального отвода является разделение потока на два симметричных вихря с одинаковыми радиусами закрутки вместо единственного вихревого потока, заполняющего всю площадь сечения. Пример сечений 5 и 13 в вертикальном осевом разрезе рассмотрен на рис. 7. Два вихря, обозначенных белыми крестами, дают меньшее значение турбулентности выходного потока и снижают энергетические потери. В КЦН были определены области рециркуляции и образования вихрей.

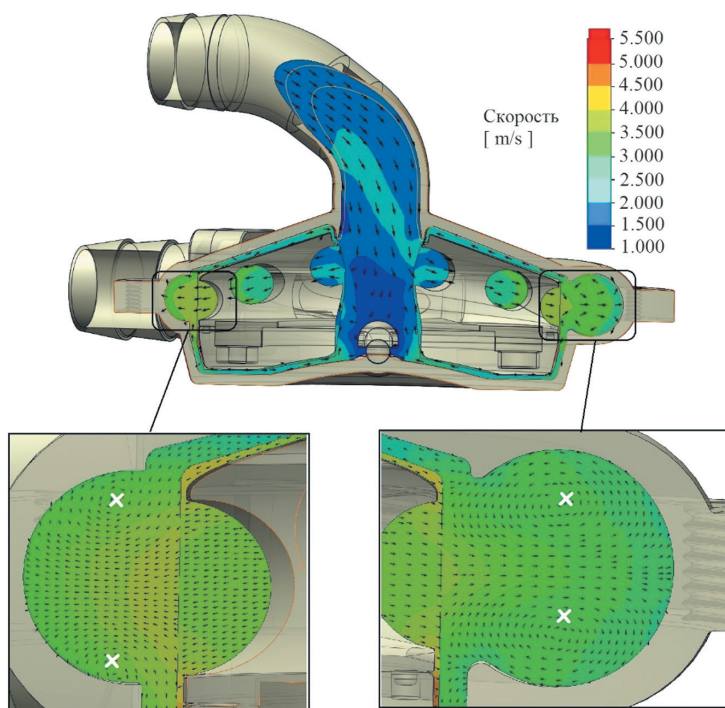


Рис. 7. Распределение скоростей потока в поперечном сечении насоса

Численная оценка турбулентности проведена с помощью расчета числа Рейнольдса (Re). Максимальные скоростные значения потока находят-

ся на выходе из каналов РК, а более низкие значения – в области входного и выходного тракта насоса. Число Рейнольдса было оценено для проточной области с использованием программных данных и формулы (3):

$$Re_{pk} = \frac{2r^2 \cdot \omega}{\nu}, \quad (3)$$

где динамическая вязкость ν – кинематическая вязкость крови при температурных условиях организма, ω – допустимые максимальные обороты РК, r – радиус РК. Для входного и выходного тракта использовалась формула (4):

$$Re_{out} = \frac{v_{out} \cdot d_{out}}{\nu}. \quad (4)$$

Число Рейнольдса при рабочей скорости 2200 об/мин для входного отверстия составило 1860, для области вращения – 69 680 и для выходного отверстия – 3420. Максимальное число Рейнольдса для входного отверстия составило 2540, для области вращения – 110 910 и для выходного отверстия – 5160 при сверхвысоких режимах вращения РК КЦН насоса 3500 об/мин. Данные значения превосходят значения аналогов.

Касательное напряжение

В зависимости от повышения напряжения сдвига последовательно происходит разрушение важных компонентов системы коагуляции, активация тромбоцитов и травма крови. Критические значения касательного напряжения 150 Па. Распределение касательного напряжения показано на рис. 8 при скорости вращения РК 2200 об/мин.

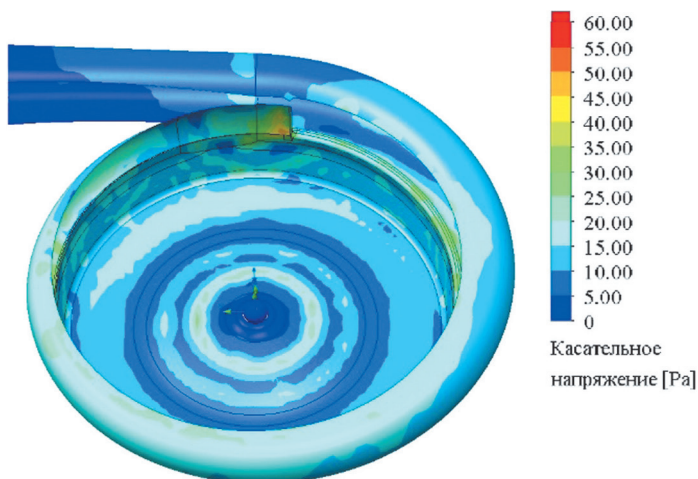


Рис. 8. Касательное напряжение на внутренней поверхности КЦН при 2200 об/мин

Для КЦН касательное напряжение проанализировано для трех режимов оборотов РК. Проведенные расчеты показали стабильное увеличение максимального значения напряжения сдвига при увеличении скорости вращения с 2200 до 3500 и переходе от режима ОЛЖС к ЭКМО (рис. 9).

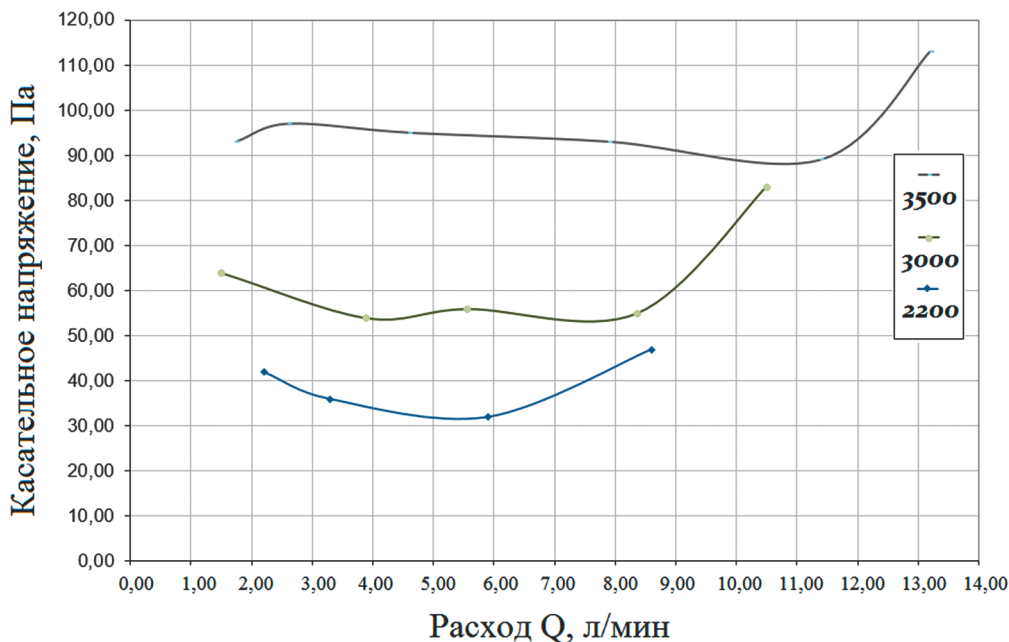


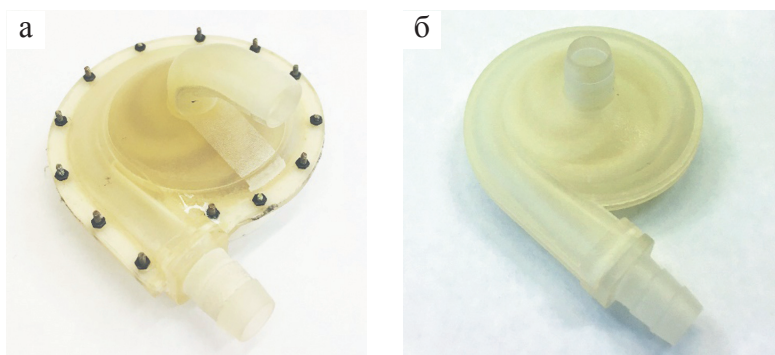
Рис. 9. График сдвиговых напряжений для скоростей РК 2200, 3000 и 3500 об/мин

Наибольшее значение сдвигового напряжения составило 32 Па на внутренней поверхности области сопряжения при среднем скоростном режиме 2200 об/мин и 97 Па на максимальной скорости вращения РК 3500 об/мин. Значения времен экспозиции для 2200 и 3500 об/мин составляют 0,18 и 0,11 с. Зона высокого расхода обусловлена повышением турбулентных сопротивлений и изменением свойств вязкости жидкости. Данный факт обуславливает резкое повышение касательного напряжения в области перехода спирального отвода в диффузор для каждой скорости вращения РК при увеличении расхода.

Разработка макетного образца

В результате предварительных компьютерных исследований была построена 3-мерная модель КЦН. Проточная часть РК состоит из четырех каналов с диаметром сечения 5 мм спиралевидной формы. При этом дополнительно для выходного тракта насоса был сконструирован выходной

штуцер с внутренним диаметром 10 мм, выполняющий функцию переходника к магистралям кровообращения. На основании 3-мерной модели с помощью компьютерного прототипирования были изготовлены детали и собраны 2 макетных образца КЦН с разной шероховатостью поверхности – 16 мкм и 50 мкм. РК остается свободно закрепленным шарнирной опорой в нижней части и круговым выступом со стороны входного патрубка. Вращение РК осуществляется за счет реализации магнитной муфты, которая представляет собой бесконтактное сцепление и передачу энергии вращения при взаимодействии с приводом насоса. Сборка двух изготовленных образцов из биосовместимого полимера с разной шероховатостью поверхности (50 мкм и 16 мкм) показана на рис. 10. Кроме того, особенностью данного первого макета ЦН является изогнутый входной тракт. Объем заполнения рабочей камеры насоса составляет 21 мл.



**Рис. 10. Макеты КЦН с разной шероховатостью поверхности:
а – 50 мкм; б – 16 мкм**

Результаты математического расчета и моделирования CFD КЦН дали необходимые достоверные технические параметры, показанные в табл. 1 и 2, и позволили создать макетный образец с предварительными характеристиками в условиях режимов ОЛЖС и ЭКМО.

В табл. 1 показаны массо-габаритные характеристики. Стоит отметить низкие размеры и малый объем КЦН, что дает возможность модификации насоса для имплантируемого применения. В табл. 2 показаны рабочие характеристики КЦН в условиях применения ОЛЖС и ЭКМО. Насос обеспечивает требуемые показатели расхода в заданных условиях перепада давления. Показаны максимальные показатели развиваемого давления, касательного напряжения и параметров турбулентности в условиях рабочих скоростей вращения РК при ОЛЖС и ЭКМО. Отметим низкие значения времени экспозиции. Снижение времени экспозиции уменьшает длительность воздействия на форменные элементы крови при прохождении через полость насоса.

Таблица 1

Технические характеристики КЦН

Наружный диаметр, мм	Объем насоса, мл	Объем заполнения, мл	Масса, г	Диаметр РК, мм	Мин./макс. зазоры между РК и корпусом, мм
72	60	21	58	46	0,2/0,4

Таблица 2

Параметры КЦН в режимах ОЛЖС и ЭКМО

Режим	п, об/мин	Максимальный перепад давления КЦН ΔP_{max} , мм рт. ст.	Рабочий перепад давления ΔP КЦН, мм рт. ст.	Расход Q при рабочем ΔP , л/мин
ОЛЖС	2200	122,3	98,0	5,1
ЭКМО	3500	297,5	290,2	3,2
Режим	Время экспозиции, с	Масштаб турбулентности, м	Завихренность, 1/с	σ , Па
ОЛЖС	0,18	0,31	1700	32
ЭКМО	0,11	0,47	2550	97

Разработка привода КЦН

Вращение РК КЦН осуществляется вентильным электроприводом. Устройство содержит все функциональные элементы электропривода: электрическую машину, преобразующую электрическую энергию в механическую; силовой управляемый электронный преобразователь электрической энергии, цифровое управляющее электронное устройство (контроллер), датчики сигналов положения РК. Применение данного вида электродвигателя обусловлено задачами создания малой мощности потребления при обеспечении хорошей магнитной связи. Учитывая требования к минимизации габаритов системы и основываясь на теории проектирования синхронных двигателей с постоянными магнитами, усиление параметров обеспечено использованием двухуровневой конструкции вращения с расположенными на ней постоянными магнитами. Схема конструкции привода в осевом разрезе показана на рис. 11.

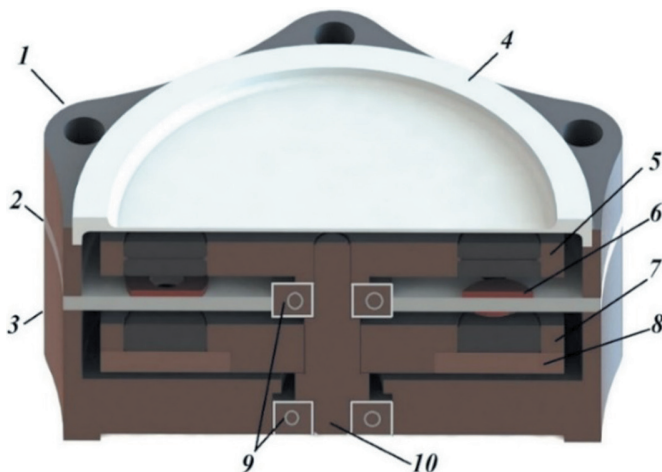


Рис. 11. Проектируемая конструкция привода: 1 – верхний корпус привода; 2 – пластина статора; 3 – нижний корпус привода; 4 – крышка; 5 – верхний ротор; 6 – управляющая обмотка; 7 – нижний ротор; 8 – замыкающее кольцо; 9 – подшипники; 10 – вал

В ходе проектирования определена затрачиваемая мощность на реализацию магнитного взаимодействия КЦН, которая составила 2,51 Вт для режима 2200 об/мин. С учетом гидравлического КПД 58,6% электродвигатель рассчитан на полезную мощность 4,28 Вт. В ходе расчетов был также определен КПД самого двигателя, составившего 67%, за счет тепловых потерь и воздушных зазоров. Итоговое значение потребляемой мощности достигнет значения 6,12 Вт в режиме ОЛЖС при оборотах РК 2200 ± 100 об/мин. С учетом рассчитанной мощности и размеров КЦН

используется 8 полюсов сцепления в магнитной муфте, обеспечиваемых неодимовыми магнитными дисками разного диаметра и толщины.

Элементы с учетом минимизации массы системы и технических требований, кроме пластины статора, были изготовлены из дюрала марки Д16. Пластина статора выполнена из стеклотекстолита марки СТЭФ.

Управление приводом

Для управления коммутацией обмоток статора была выбрана мостовая схема. Подобные схемы с успехом используются для управления шаговыми двигателями. Непосредственное управление приводом осуществляется с помощью работы микроконтроллера (МК). В его задачи входит обработка данных от датчиков и управление коммутацией обмоток. Контроль за вращением рабочих частей привода осуществляется посредством использования датчиков, в основу работы которых положен эффект Холла. Блок питания рассчитан на напряжение 12 В. С учетом того, что ожидаемое время автономной работы должно быть не менее 5 ч, при питании обмоток током в 330 мА, общем потреблении элементов схемы управления не более 200 мА, емкость батарей должна быть не менее $2700 \text{ мА} \times \text{ч}$. Взаимодействие всех вышеперечисленных блоков отражено на рис. 12.

Схема управления приводом включает возможность работы КЦН в режимах синхронизации с сердечным ритмом. Синхронизация строится на непрерывном анализе ЭКГ (I и II отведений) с трех электродов, закрепленных на пациенте. Для этого полученный сигнал ЭКГ фильтруется по

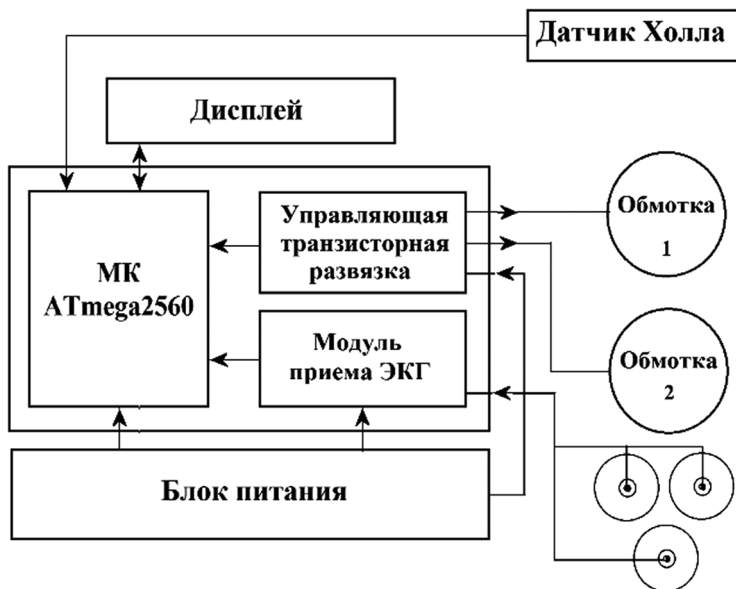


Рис. 12. Схема управления приводом

алгоритмам реализации динамической аналоговой и цифровой обработки для снижения уровня помех в трактах ЭКГ [Зарецкий, 2015]. После процедуры фильтрации наступает процедура динамического анализа оценки состояния электрофизиологической активности сердца и выявления R-зубца и RR-интервалов, выполняемая автономно и в условиях свободной двигательной активности [Зарецкий, 2015].

Общий принцип работы этого алгоритма заключается в следующем: данные ЭКГ после алгоритма фильтрации обрабатываются МК, в котором производится предварительная диагностика электрофизиологической активности сердца в виде поиска временных значений интервалов RR, PQ и ST [Кулешов, 2015]. Каждый блок алгоритма содержит собственный набор методов обработки информации, реализованный в цифровом коде. В ходе алгоритма определяются соотношение времен систолы и диастолы, которое устанавливает временные рамки работы КЦН в режимах переменного вращения, синхронизированного с сердцем.

Исследование характеристик КЦН на гидродинамических стендах

На рис. 13 показана РНХ макетного образца, полученная на гидродинамическом стенде. Гидродинамический стенд для оценки РНХ пред-

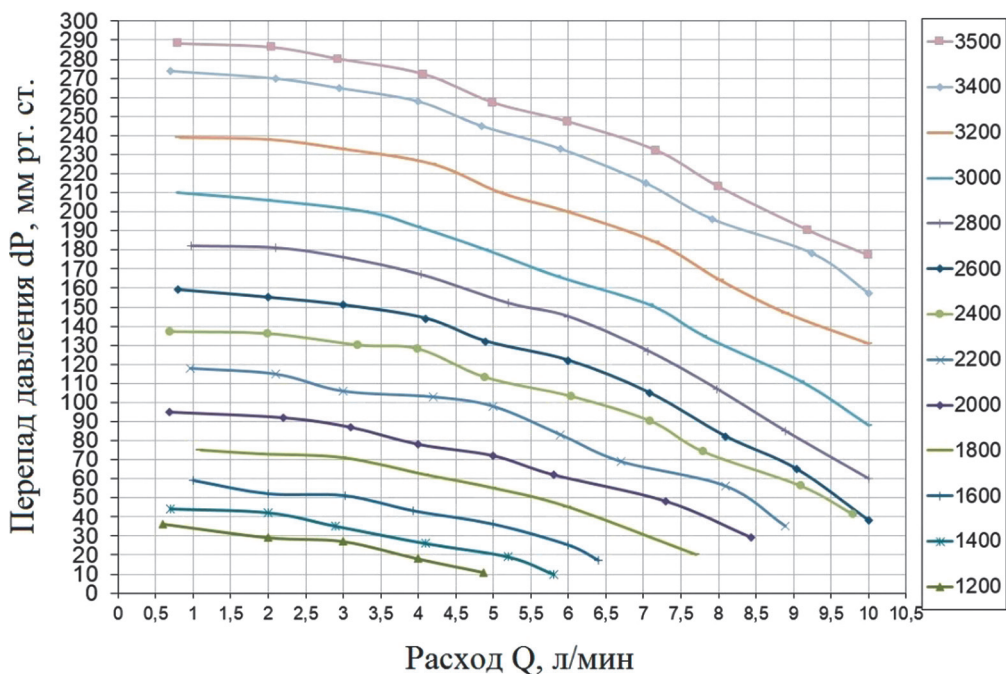


Рис. 13. РНХ канального ЦН, полученная в стендовых испытаниях

ставляет собой замкнутый контур КЦН и резервуар сброса давления. В исследовании задействован 35% раствор глицерина, имитирующий физические свойства крови.

Для описания взаимодействия КЦН с ИЖС использовался стенд, изображенный на рис. 1. Регистрируемые параметры иллюстрированы на диаграммах кривых соотношения расхода ИЖС и КЦН. Также определены оптимальные системные параметры в режиме постоянных ОРК и режимах сопульсации и контрпульсации. В ходе вращения насоса регистрировались данные с датчиков артериального давления ($P_{ад}$), давления в пред-

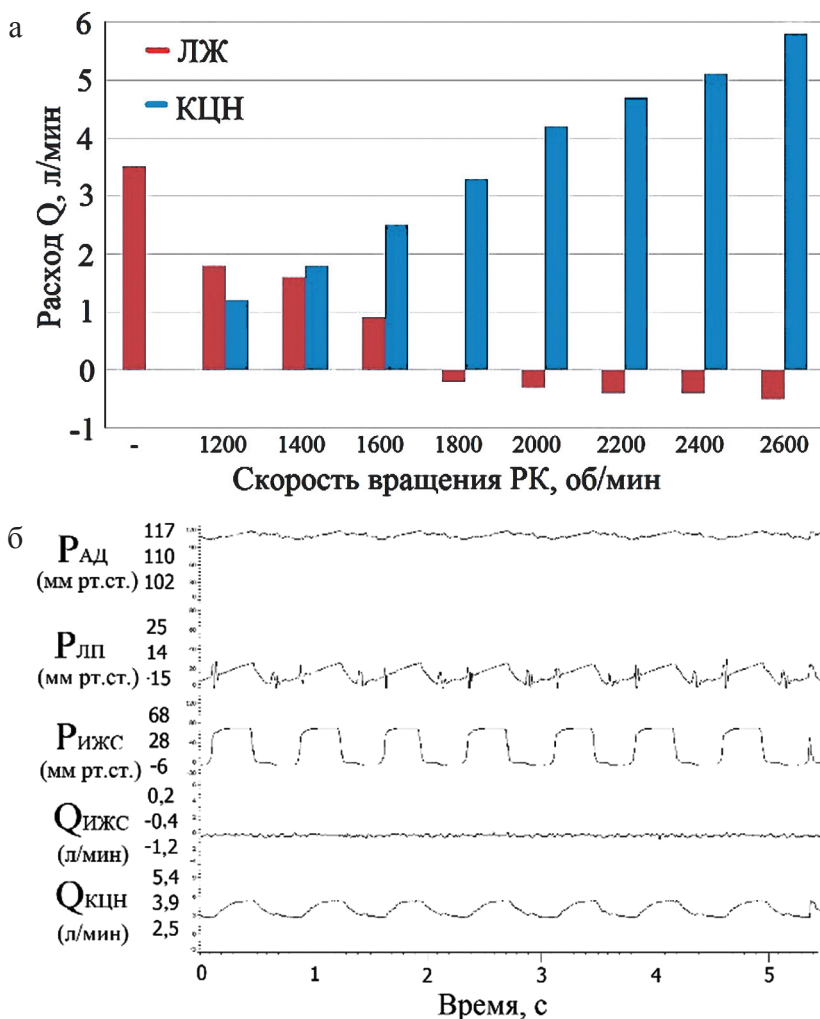


Рис. 14: а – изменение расходов ИЖС и КЦН в режимах постоянных ОРК; б – кривые оптимальных параметров кровообращения, полученных при постоянных ОРК КЦН 2200 об/мин

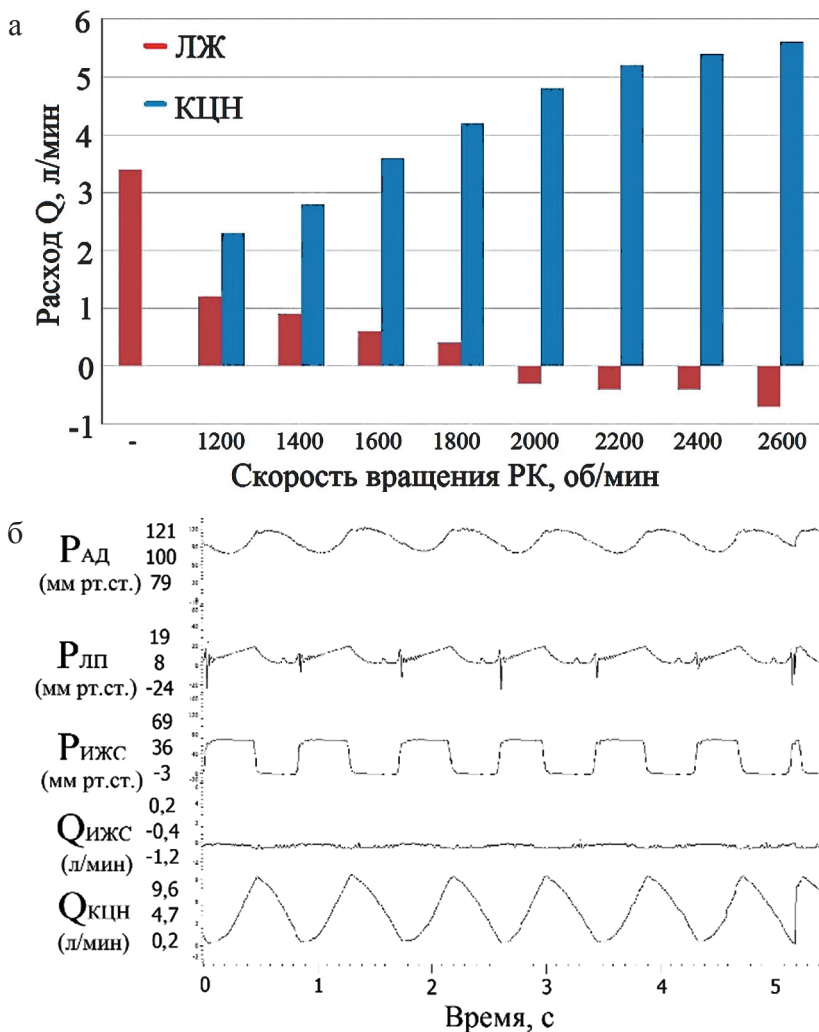


Рис. 15: а – изменение расходов ИЖС и КЦН в режимах сопульсации (ОРК в диастолу 0 об/мин); б – кривые оптимальных параметров кровообращения, полученных в режиме сопульсации (систола – 2200 об/мин, диастола – 0 об/мин, частота пульсации 70, $t_{\text{сис}} = 0,4$)

сердци ($P_{\text{лп}}$), давления в ИЖС ($P_{\text{ИЖС}}$), расхода ИЖС ($Q_{\text{ИЖС}}$) и расхода КЦН ($Q_{\text{КЦН}}$). Для каждого режима показаны кривые системных параметров для оптимальной скорости вращения РК.

Рекомендуемые ОРК КНЦ в режиме непрерывного вращения – 2200–2400 об/мин с возможной корректировкой в зависимости от степени СН, для получения удовлетворительного АД с пульсацией 10–15 мм рт. ст. Для обеспечения контрпульсации ОРК следует устанавливать в услови-

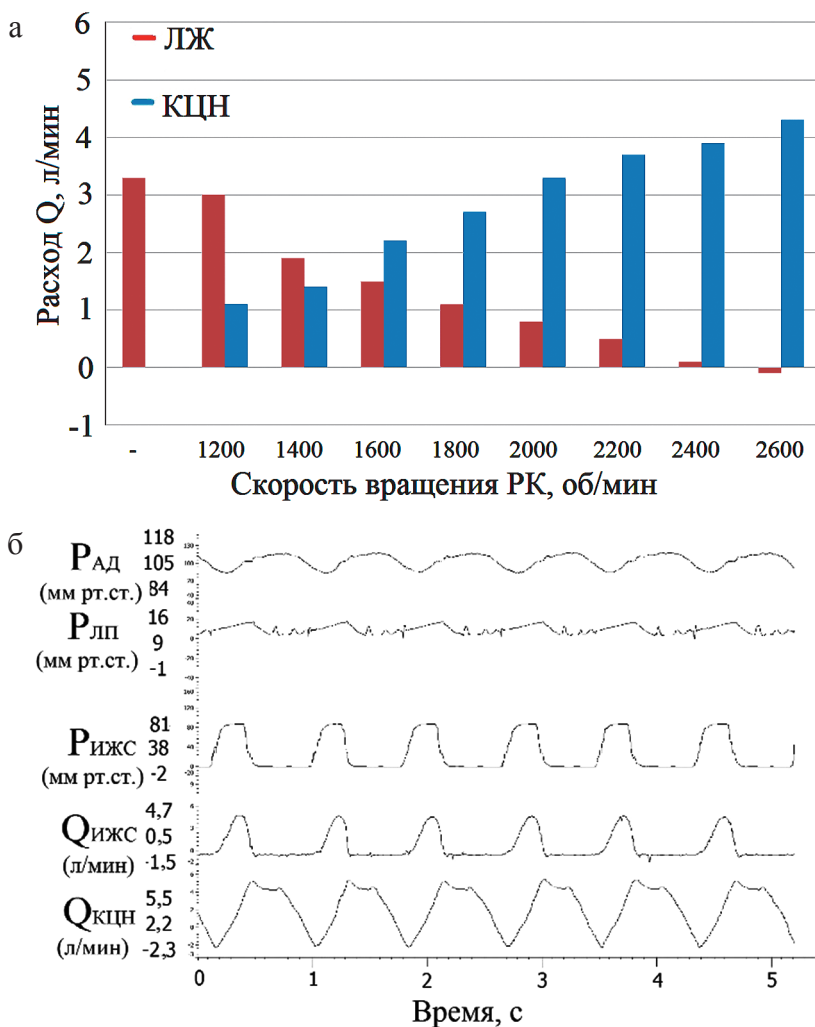


Рис. 16: а – изменение расходов ИЖС и КЦН в режимах контрпульсации (ОРК в систолу 0 об/мин); б – кривые оптимальных параметров кровообращения, полученных в режиме контрпульсации (диастола – 2400 об/мин, систола – 0 об/мин, частота пульсации 70, $t_{сис} = 0,4$)

ях: диастола – 2400 ± 100 об/мин, систола – 0 об/мин. В режиме работы сопульсации КЦН ОРК следует устанавливать в условиях: систола – 2200 ± 100 об/мин, диастола – 0 об/мин, что обеспечивают пульсацию артериального давления 40 ± 5 мм рт. ст.

По результатам, полученным при моделировании СН, были оценены параметры функционирования КЦН в различных условиях взаимодействия с ИЖС, с помощью которых возможно разработать стратегию дли-

тельной восстановительной терапии сердца. Предварительные рекомендации сводятся к применению непульсирующего режима в ближайший постоперационный период, после чего следует провести переход в режим контрпульсации с целью улучшения коронарного кровотока на этапе начала восстановления миокарда. Далее по мере восстановления миокарда провести переход к режиму сопульсации с постепенным уменьшением ОРК в систолической фазе для постепенного возврата нагрузки. В целом методика применения КЦН для каждого пациента должна содержать индивидуальный подход с сочетанием целей и задач лечения и полученных характеристик КЦН.

Гемолизные испытания КЦН

Проведены испытания на гемолиз двух моделей КЦН с разной степенью качества поверхности и контрольного образца Rotaflow при условиях перепада давления $\Delta P = 100$ мм рт. ст., расхода $Q = 5$ л/мин. Модель КЦН1 имела шероховатость поверхности 50 мкм, а модель КЦН2 – 16 мкм. Испытания проводились совместно с ЦН Rotaflow. На рис. 17 показана динамика уровня свободного гемоглобина плазмы при сравнительном испытании насосов.

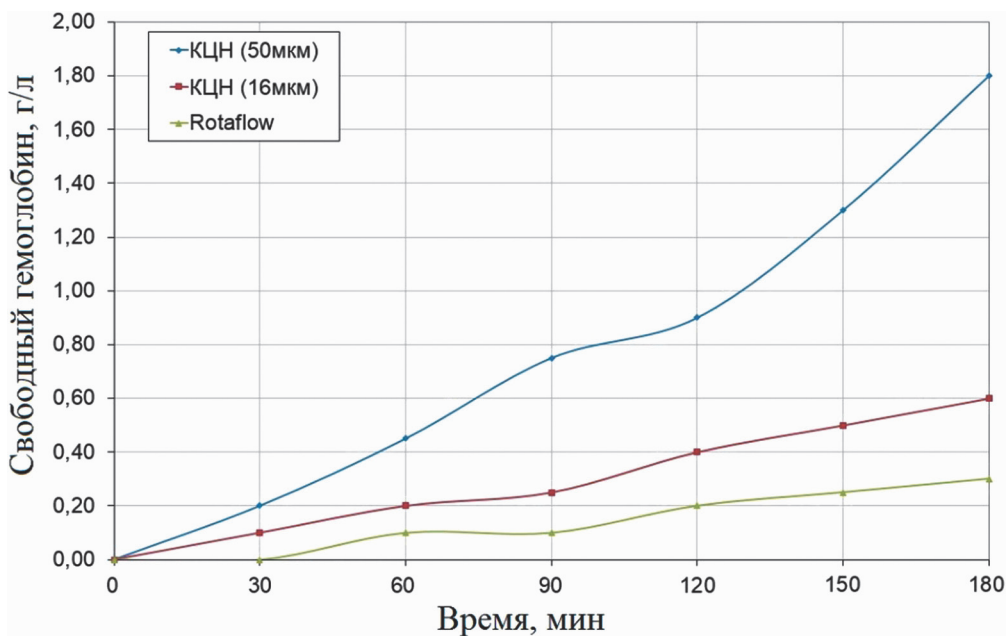


Рис. 17. Динамика уровня свободного гемоглобина плазмы крови при сравнении образцов КЦН и Rotaflow в условиях расхода 5 л/мин и перепада давления 100 мм рт. ст.

Численные значения гемолиза в соответствии с исходными параметрами донорской крови рассчитаны по методам нормализованного (5):

$$\text{НИН (g/100l)} = \Delta \text{free Hb} \cdot V \cdot \frac{100 - \text{Ht}}{100} \cdot \frac{100}{Q \cdot T} \quad (5)$$

и модифицированного индексов гемолиза (6):

$$\text{МИН} = \Delta \text{free Hb} \cdot V \cdot \frac{100 - \text{Ht}}{100} \cdot \frac{10^6}{Q \cdot T \cdot \text{Hb}}, \quad (6)$$

где $\Delta \text{free Hb}$ – увеличение свободного гемоглобина плазмы (г/л) в течение интервала времени выборки; V – объем контура (л); Q – расход (л/мин); Ht – гематокрит (%); Hb – общий гемоглобин в начальный момент времени (мг/л); T – выбранный промежуток времени (мин).

Расчетные значения гемолиза для образца КЦН с шероховатостью 50 мкм $\text{НИН} = 0,05 \pm 0,0005$, для образца КЦН с шероховатостью 16 мкм $\text{НИН} = 0,00135 \pm 0,0005$, в то время как для Rotaflow среднее значение $\text{НИН RF} = 0,0067 \pm 0,0005$. Расчет показал, что для образца КЦН с шероховатостью 50 мкм $\text{МИН КЦН} = 0,0043 \pm 0,00005$, для образца КЦН с шероховатостью 16 мкм $\text{МИН КЦН} = 0,0010 \pm 0,00005$, в то время как для Rotaflow среднее значение $\text{МИН RF} = 0,00055 \pm 0,00005$. Таким образом, гемолиз разработанного нами КЦН превышает гемолиз используемого в клинике насоса Rotaflow в 2 раза, но имеет допустимые нормы.

Заключение

В последние годы наиболее широко используемыми в клинической практике имплантируемыми насосами (более 94%) являются ННП (осевые или центробежные), которые по сравнению с пульсирующими насосами имеют значительно лучшие массогабаритные и энергетические показатели, а главное, имеют значительно больший ресурс и надежность. Статистика применения устройств МПК в РФ показала, что в клинической практике наиболее широко используемыми также являются ННП. В РФ ежегодно проводятся программы увеличения числа пациентов с устройствами ОЛЖС, что свидетельствует об успешности применения и востребованности данного метода лечения ХСН. При этом мировые показатели летальности этой группы пациентов за последние 5 лет уменьшилась с 42 до 17%.

Основной задачей ОЛЖС и ЭКМО является восстановление системного кровотока, для обеспечения нормализации метаболизма органов. ОЛЖС и ЭКМО успешно применяются для снижения нагрузки на миокард при ХСН. Показателями применения данных процедур являются: низкое систолическое артериальное давление < 80/60 мм рт. ст., сердечный индекс < 2 л/мин/м², повышенное давление в ЛП > 25 мм рт. ст., ди-

урез < 20 мл/ч, свидетельствующий о почечной недостаточности, и отсутствие отклика на медикаментозную терапию.

ОЛЖС и ЭКМО являются единственной альтернативой ТС, что требует приведения этих методик к совершенству за счет снижения рисков их применения и модернизации методики ведения пациента в условиях индивидуализации с особенностями патологических процессов. Для этого требуется дальнейшее улучшение методов экспериментального моделирования патологий СН, проведение комплексного исследования взаимодействия устройств МПК с ССС. Использование возможностей автоматизированных программ моделирования значительно поможет в решении этих задач. У пациентов с ХСН, как правило, нередко встречаются сопутствующие клапанные патологии, наиболее распространенной из которых является стеноз аортального клапана. Поэтому при моделировании СН учитывались возможные патологические изменения клапанов сердца.

Результаты исследования стендовых экспериментов с КЦН результатам, в которых были определены общие характеристики ССС для 3 режимов работы насоса, дает возможность создания полноценной методики, с помощью которой будет решена основная принципиальная задача – прогнозирование эффективности работы КЦН в условиях патологической ССС, а также определение оптимальной стратегии управления, обеспечивающей высокий уровень качества жизни пациента в условиях покоя и умеренной физической нагрузки.

Разработка КЦН обусловлена стремительным развитием МПК и увеличивающимся спросом на их применение для лечения СН. КЦН является российским медицинским устройством, направленным на эффективную терапию при терминальной стадии СН.

В итоге основными направлениями применения КЦН при СН являются следующие.

1. Временная установка для нормализации кровоснабжения организма в условии ожидания ТС. Данный подход наиболее актуален для пациентов с терминальной стадией СН, для продления жизни без реабилитации насосной функции сердца. Установка КЦН решает задачи восстановления кровотока жизненно важных органов, устранения развития полиорганной недостаточности и создает благоприятные условия для эффективности пересадки сердца.
2. Использование в режиме ОЛЖС на длительном отрезке времени для терапии миокарда с помощью методик синхронного подключения (*destination therapy* и *bridge to recovery*). Приблизительно в 5% случаев клинического использования устройств МПК наблюдается восстановление пораженного миокарда. С учетом новой технологии кардиосинхронизированной модуляции пульсирующего потока можно ожидать более эффективной разгрузки сердца, что является одним из основных факторов восстановления функции миокарда.

Данный подход может быть достаточно эффективным при острых заболеваниях сердца (после перенесенных обширных инфарктов миокарда, миокардита), особенно у молодых пациентов. В дальнейшем планируется проведение моделирования более сложных процессов взаимодействия ССС и КЦН, таких как оценка коронарного кровотока, моделирование процессов рециркуляции. Вместе с этим предполагается дальнейшее совершенствование КЦН с учетом новых технологий, позволяющих свести к минимуму шероховатость частей насоса, контактирующих с кровью, определения вероятностных зон тромбоза и разработки методов их минимизации.

Одним из направлений является использование КЦН для бивентрикулярного подключения, что потребует проведения исследований работы насоса в режиме правожелудочкового обхода.

Не менее важно создание КЦН для новорожденных и детей младшего возраста с врожденными и приобретенными патологиями сердца, поскольку на сегодняшний день в клинической практике системы ННП отсутствуют.

Выводы

1. Разработаны и реализованы медико-технические требования к экстракорпоральному КЦН: в условиях ОЛЖС при ОРК 2200 ± 100 об/мин расход жидкости составил $5 \pm 0,5$ л/мин при перепаде давления до 100 ± 10 мм рт. ст.; в условиях ЭКМО при ОРК 3500 ± 100 об/мин расход жидкости составил $3 \pm 0,5$ л/мин при перепаде давления до 300 ± 10 мм рт. ст.
2. Проведены теоретический анализ совместной работы КЦН и ИЖС с точки зрения физиологии ССС и исследование взаимодействия КЦН и ИЖС в условиях моделирования патологии ЛЖС, что позволило определить оптимальные режимы работы насоса при постоянных ОРК, в режимах модуляции ОРК (сопульсации и контрпульсации) с использованием динамического изменения скоростей РК от 0 до 2600 об/мин.
3. Проведены математические расчеты и программное моделирование потока, обосновывающие применение канальной конструкции РК. Показано создание условий ламинарного течения в канале и плавного сопряжения потока при переходе в выходные зоны насоса.
4. Разработана 3-мерная модель КЦН, обеспечивающая 55% КПД.
5. На основании 3-мерной модели изготовлены два макетных образца с разным значением шероховатости 50 мкм и 16 мкм для проведения испытаний. Масса образцов КЦН составила 58 г, внешний диаметр 70 мм.
6. Разработан и изготовлен бесконтактный электромагнитный привод для КЦН, обеспечивающий вращение РК со скоростью до 5000 об/мин.

мин при мощности потребления до $10 \pm 0,5$ Вт, что обеспечивает работу насоса в широком диапазоне параметров ОЛЖС и ЭКМО.

7. Разработаны методики и проведены стендовые исследования РНХ, взаимодействия КЦН и ИЖС и оценки гемолиза КЦН. Исследования КЦН в экспериментах на разработанных стендах для оценки медико-биологических и функциональных характеристик показали высокую корреляцию теоретической и экспериментальной РНХ, умеренный гемолиз ($MIN = 0,573773$, $NIN = 0,005738$) и совместимость с ССС в режимах постоянных ОРК, сопультации и контрпультации.

Практические рекомендации

1. КЦН может быть использован в хронических экспериментах на животных для выработки методики разгрузки сердца с помощью различных режимов взаимодействия с ССС.
2. Опыт разработки КЦН может учитываться при разработке новых имплантируемых моделей КЦН для различных возрастных групп пациентов, за счет условия подобия насосов.
3. КЦН может быть использован для процедур изолированной перфузии органов.
4. КЦН может быть использован в учебных целях для проведения лабораторных работ по исследованию влияния изменения параметров ССС на гемодинамику большого и малого кругов кровообращения в условиях нормы и патологии.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Кулешов А.П., Иткин Г.П., Байбиков А.С.** Разработка канального центробежного насоса // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – № 3. – С. 32–39.
2. **Кулешов А.П.** Алгоритм выявления критических состояний при суточном мониторинговании с использованием многофункционального портативного устройства // *Труды Московского физико-технического института.* – 2015. – № 3. – С. 96–106.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616483. Система цифровой фильтрации электрокардиографического сигнала, регистрируемого переносным устройством, посредством применения быстрого преобразования Фурье по алгоритму Кули-Тьюки / А.П. Зарецкий, А.В. Ильин, **А.П. Кулешов**, А.В. Потеряхина, А.В. Яковец, А.В. Богомолов, Е.Ю. Ионичев; реестр программ для ЭВМ – 1 с.; заявлен 14.04.2015 № 2015612959; опубликован 10.06.2015.

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616484, Российская Федерация. Система цифровой фильтрации электрокардиографического сигнала, регистрируемого переносным устройством, посредством вычитания миографического сигнала и применением метода наименьших квадратов / А.П. Зарецкий, А.В. Ильин, **А.П. Кулешов**, А.В. Потеряхина, А.В. Яковец, А.В. Богомолов, Е.Ю. Ионичев; реестр программ для ЭВМ. – 1 с.; заявлен 14.04.2015 № 2015612960, опубликован 10.06.2015.
5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015616485, Российская Федерация. Система цифровой фильтрации сигналов 6 отведений электрокардиограммы переносного устройства с применением полосно-пропускающего фильтра Баттерворта / А.П. Зарецкий, А.В. Ильин, **А.П. Кулешов**, А.В. Потеряхина, А.В. Яковец, А.В. Богомолов, Е.Ю. Ионичев; реестр программ для ЭВМ. – 1 с.; заявлен 14.04.2015 № 2015612963; опубликован 10.06.2015.

Список сокращений

СН	– сердечная недостаточность
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФК	– функциональный класс
ТС	– трансплантация сердца
ВК	– вспомогательное кровообращение
ЦН	– центробежный насос
ОН	– осевой насос
КЦН	– канальный центробежный насос
МПК	– механическая поддержка кровообращения
ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЛЖС	– левый желудочек сердца
ОЛЖС	– обход левого желудочка сердца
ИЖС	– искусственный желудочек сердца
МТТ	– медико-технические требования на разработку
ССС	– сердечно-сосудистая система
ЭКГ	– электрокардиограмма
РК	– рабочее колесо
РНХ	– расходно-напорная характеристика
АД	– артериальное давление
ОРК	– обороты рабочего колеса
МК	– микроконтроллер
CFD	– Computational Fluid Dynamics

КОМПЛЕКСНАЯ КРИОКОНСЕРВАЦИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПОСМЕРТНЫХ ДОНОРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАТРИКСОВ

Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы являются самой распространенной причиной летальности в мире (Т.П. Сабгайда, 2016; Т. Чистик, 2016). Одной из основных проблем в современной сердечно-сосудистой хирургии остается отсутствие функционально надежных сосудистых протезов среднего и малого диаметра (7 мм и менее), необходимых для протезирования малых артерий и вен при заболеваниях периферической сосудистой системы, а также для аортокоронарного шунтирования при ишемических болезнях сердца. Примерно у 20 из 1000 человек старше 65 лет ежегодно диагностируют то или иное заболевание кровеносных сосудов. Ежегодная мировая потребность в протезах малого диаметра только для аортокоронарного шунтирования составляет 450 тыс. шт., или около 70% от всех протезов кровеносных сосудов. Имеющиеся к настоящему времени разработки синтетических протезов малого диаметра (ImpraInc., USA; Gore-Tex, USA; Vitagraft, Japan и др.) не вышли за рамки фундаментальных и экспериментальных исследований ввиду сложности их соответствия естественным сосудам с учетом их гемодинамики.

Существующие подходы к созданию сосудистых протезов малого диаметра можно разделить на три группы:

1. Разработка синтетических сосудистых протезов на основе композиционных материалов с повышенными гемосовместимыми и биомеханическими свойствами (N. Singh, 2016; С.С. Jadlowiec, 2015).
2. Разработка покрытий, имитирующих интиму сосудов для модифицирования синтетических сосудистых протезов (X.K. Ren, 2015; K. Wang, 2017).

3. Использование технологий тканевой и регенеративной медицины для создания тканеинженерных кровеносных сосудов с использованием матрикса из синтетических/биополимерных материалов или тканеспецифического матрикса, полученного из децеллюляризованного сегмента артерии посмертного донора (Ш.Б. Саая, 2016; Т.В. Глушкова, 2016; E. Benrashid, 2016). Использование упомянутых тканеспецифических матриксов невозможно без разработки доступных и щадящих для структуры сосудов протоколов криоконсервации донорской ткани, включая ее комплексную обработку и стерилизацию, что является актуальной задачей при создании тканеинженерных кровеносных сосудов (N. Manuchehrabadi, 2017; G. Zhao, 2017; H.M. Lim, 2017; T.H. Jang, 2017). Тем не менее при криоконсервации ксено- и аллогенной биоткани используют жидкий азот и/или токсичные криопротекторные смеси, такие как VS55-65, DP6, Vambanker (А.А. Костяев, 2016; D.P. Eisenberg, 2014). Использование подобных криопротекторных смесей требует точной дозировки и дополнительных этапов отмывания. Низкие значения диффузии криопротекторных смесей приводят к неравномерной криоконсервации биоткани, а процесс рекристаллизации делает невозможным ее повторную криоконсервацию (А.Ж.Т. Huber, 2013; С.В. Спиридонов, 2014; M. Seifert, 2015; K. Theodoridis, 2016; J.K. Lewis, 2016; Y.A. Petrenko, 2017).

Также к моменту начала данного исследования отсутствовали протоколы, позволяющие проводить одновременную криоконсервацию нескольких образцов донорских кровеносных сосудов, в т. ч. сразу же после их изъятия.

В качестве хладо-теплоносителя и нетоксичного криопротектора для криоконсервации донорских сосудов был выбран полидиметилсилоксан (ПДМС) низкой вязкости (1–25 Сантистокс), чьи модификации применяются для бактерицидной и антитромботической обработки поверхности сосудистых ксено- и аллопротезов (G. Zhao, 2014; N. Kébir, 2016), для улучшения стабилизации их структуры (P.F. Willem-MaartenBosman, 2010) и создания полимерного каркаса для тканевых биоэквивалентов кровеносных сосудов (Z. Yue, 2011; Y. Jung, 2015; H. Fujie, 2016; T. Nakane, 2017; K. Wang, 2017).

Цель исследования

Разработать способ криоконсервации кровеносных сосудов посмертных доноров без использования токсичных криопротекторных смесей для дальнейшего применения в тканевой инженерии, регенеративной медицине и трансплантологии.

Задачи исследования

1. Доказать эффективность использования полидиметилсилоксана низкой вязкости (1–5 сСт) для криоконсервации и размораживания кровеносных сосудов.
2. Разработать рабочие камеры и схемы фиксации для проведения криоконсервации, радиационной стерилизации и размораживания до 10 сегментов кровеносных сосудов от одного или разных доноров.
3. Разработать протокол криоконсервации и размораживания с использованием полидиметилсилоксана и апробировать его на образцах кровеносных сосудов посмертных доноров сразу после их изъятия («по мобильной схеме») и через 2 часа (в условиях лаборатории), а также режим их радиационной стерилизации.
4. Провести сравнительный анализ влияния скорости охлаждения на структурную целостность кровеносных сосудов во время их криоконсервации.
5. Оценить сохранность кровеносных сосудов при проведении их повторной криоконсервации в полидиметилсилоксане по разработанному протоколу.

Научная новизна

Впервые теоретически и экспериментально доказана эффективность использования полидиметилсилоксана для криоконсервации/размораживания сосудистой ткани. Разработаны рабочие камеры для фиксации нескольких кровеносных сосудов для проведения их криоконсервации/размораживания и стерилизации. Разработаны протокол криоконсервации/размораживания кровеносных сосудов в полидиметилсилоксане с различными скоростями, в т. ч. сразу после их изъятия, и режим радиационной стерилизации, не влияющий на структурную целостность. В рамках протокола показана возможность повторной криоконсервации.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретической значимостью исследования является открывшаяся возможность использования одно и того же вещества (полидиметилсилоксана) в качестве хладо-теплоносителя и непроникающего криопротектора для создания протоколов криоконсервации биологических тканей.

Практической значимостью является расширение возможностей трансплантологических служб по криоконсервации сосудистой ткани малого диаметра как сразу после ее изъятия, так и в лабораторных условиях, без ухудшения ее вязкопластических свойств. Разработанный протокол криоконсервации не использует токсичные криопротекторные смеси,

программные замораживатели и жидкий азот, а также позволяет проводить повторную криоконсервацию биоткани в случае ЧП, одновременно обрабатывать до 10 сосудов в рабочих камерах и радиационно стерилизовать их при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Криосохраненные кровеносные сосуды могут использоваться в качестве биопротезов и как тканеспецифичные матриксы для создания тканеинженерного биологического продукта, а также храниться в криобанках, в т. ч. для проведения отсроченных гистологических исследований. Все это может привести к улучшению качества оказания медицинских услуг в отдаленной перспективе.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы были использованы такие методы исследования, как математическое моделирование, стендовые исследования, световая/электронная микроскопия, иммуногистохимические/гистологические исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Криоконсервация и размораживание кровеносных сосудов в полидиметилсилоксане вязкостью 1–5 сСт обеспечивает равномерное охлаждение и нагревание со скоростью от 1,5 до $350\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ и позволяет проводить их радиационную стерилизацию при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в дозах до 30 кГр.
2. Рабочие камеры позволяют криоконсервировать, размораживать, хранить, стерилизовать и децеллюляризировать без изъятия до 10 кровеносных сосудов, а равномерная фиксация на полые пластиковые и силиконовые подложки обеспечивает их охлаждение без создания напряжений для волокон коллагена.
3. В рамках предложенного протокола скорость криоконсервации и размораживания в $150\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ оказывает более щадящее действие на структурную целостность биоткани, чем скорость в $1,5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.
4. Повторная криоконсервация не приводит к значимым макроскопическим повреждениям кровеносных сосудов и может использоваться в экстренных случаях.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных работ, современными методами исследования и статистической обработки. Апробация состоялась 25 января 2018 года на совместном межлабораторном научном заседании Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр

Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»). Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих конференциях: «Ядерные технологии на страже здоровья» (Москва, 2016); 1-м биомедицинском конгрессе критических состояний (Москва, 2016); Радиация и сопутствующие технологии RAD-2017 (Черногория, Будва, 2017); 62-я встреча Health Physics Society (США, Роли, 2017); «Молодая трансплантология и нефрология» (МО, 2017), «Две страны – одно сердце» (Минск, 2017).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», лаборатории специальных клеточных технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт», клиники сосудистой хирургии ООО «Вэссел Клиник», а также в образовательный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 6 – в центральных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Материалом исследования были 68 сегментов кровеносных сосудов (СКС), изъятых в виде аортоподвздошного сегмента от 25 посмертных доноров при мультиорганном донорстве. Использовался полидиметилсилоксан вязкостью 1, 5, 25 сСт (Спектроген, РФ).

Описание экспериментов

В первой части работы был разработан протокол криоконсервации и размораживания СКС в ПДМС, включающий в себя:

1. Оценку эффективности использования ПДМС за счет математического моделирования охлаждения и размораживания СКС в нем с использованием комплекса Ansys 17.0 Academic (уравнения неразрывности, Навье–Стокса и теплопроводности). На первом этапе оценили влияние материала (сталь, пластик) и цельности подложек

для фиксации СКС на скорость охлаждения. Для дальнейшего моделирования использовали полые пластиковые подложки как наиболее доступные. В модели № 1 в контейнер с СКС на подложке равномерно заливался ПДМС ($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$), тогда как в модели № 2 СКС опускался в теплоизолированный контейнер с ПДМС с последующим перемешиванием, аналогично происходило размораживание СКС. После этого модель № 2 была подтверждена стендовыми испытаниями с термодатчиком в просвете сосуда.

2. Разработку и сборку 3 камер для криоконсервации и размораживания до 10 СКС с использованием емкостей на 50 и 500 мл, держателей, а также подложек из силикона и пластика для равномерного крепления СКС.
3. Разработку схем криоконсервации и размораживания СКС разного диаметра в камерах или только на подложках. Схемы были адаптированы для стерильных и нестерильных помещений, а также для обработки сосудов сразу после их изъятия.
4. Тестирование экспериментального стенда для биомеханических испытаний СКС малой площади, неудобных для тестирования на разрывных машинах. Тестирование проводили на 10 СКС от 5 доноров путем прокола их стенок плунжером (диаметр 0,5 мм; скорость 0,06 мм/мин; 5 значений/с) и одним тестом с 4 проколами от края до края.
5. Разработку режима радиационной стерилизации СКС при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (ускоритель УЭЛР-101040; доза – 37 кГр) при невозможности химической обработки большого объема биоткани. Для этого была разработана холодовая цепь, упаковка для СКС и рабочая зона с термоизоляцией, проведены дозиметрические тесты с имитацией СКС и слоя сухого льда, для нагревания СКС использовался ПДМС-25 из-за удобства его УФ-стерилизации.

Во второй части диссертационной работы были проведены апробации протокола криоконсервации и режима радиационной стерилизации СКС:

1. Апробация протокола криоконсервации и размораживания СКС в ПДМС проводилась на образцах кровеносных сосудов посмертных доноров через 2 часа после их изъятия. Для этого 30 СКС 10 см в длину от 15 доноров разделили на 60 равных частей, 10 из них выбрали в качестве контроля, остальные составили 5 групп. СКС групп 1 и 3 помещали на тугие подложки (больше их диаметра на 30%) в контейнере, затем добавляли 1 л ПДМС-1 ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$), через 90 с СКС изымали и помещали в пробирки без крышки в морозильник. Для 1-й группы использовали пустую пробирку, а для 3-й – с ПДМС. Группы 2, 4, 5 криоконсервировали так же, но на свободных подложках (больше диаметра СКС на 2–10%) с хранением в пустых пробирках, при этом СКС групп 4–5 охлаждали вне камеры

морозильника с большими теплопритоками, а СКС 5-й группы помещали в контейнер с ПДМС поочередно и охлаждали 7 мин без перемешивания. Размораживали СКС групп 1–4 путем помещения в контейнер с ПДМС-5 (+24 °С) на 5 мин, а СКС 5-й группы помещали в стакан с ПДМС (+37 °С) и устанавливали на магнитную мешалку, затем проводили тестирование биомеханики всех СКС на разрывной машине Instron-3365 в камере BioPuls с разделением на интиму, медию и адвентицию. В рамках апробации ПДМС был оценен как проникающий и непроникающий криопротектор. Для оценки ПДМС как непроникающего криопротектора анализировались результаты гистологических исследований и биомеханических испытаний КСС в сравнении с группами контроля. Для оценки ПДМС как проникающего криопротектора проанализировали степень его проникновения в клеточную мембрану при криоконсервации мезенхимальных стволовых клеток, для этого клетки в концентрации 1×10^6 /мл в 2 мл пробирке с ПДМС-1 криоконсервировали в парах жидкого азота без перемешивания. После размораживания для МСК проводили суправитальное лантаноидное контрастирование и химическое микрокартирование на содержание кремния.

2. Апробация режима радиационной стерилизации СКС. Для этого 2 СКС 10 и 13 см в длину разрезали на 5 равных частей. От СКС 1–6 отрезали 1 см – участки для группы контроля. СКС 1–2 на одной силиконовой подложке криоконсервировали погружением в ПДМС-25 (–45 °С/–60 °С) и оставляли в морозильнике (–80 °С, 30 мин) в пробирках с ПДМС, СКС 3–4 охлаждали аналогично, но хранили в пустых пробирках. СКС 5–6 обрабатывали глицеролом и раствором Хенкса (1 : 1) без ПДМС и помещали в –45 °С на 1 час. Затем участки подложки с СКС 2, 4, 6 отсекали, помещали в новые пробирки и стерилизовали при –80 °С. После этого СКС 1–5 размораживали в ПДМС-25 (+24 °С, 5 мин), а СКС 6 в водяной бане (+37 °С), после этого биомеханику СКС тестировали на экспериментальном стенде и проводили гистологические исследования. Пробирки с СКС 8 (10% ДМСО) и 10 (ПДМС-5) дважды центрифугировали (900G) и охлаждали в пробирках с ПДМС-5 (–80 °С). СКС 7, 9 без центрифугирования охлаждали так же, но СКС 7 оставляли в пробирке без ПДМС. После этого СКС стерилизовали, а пробирку СКС 7 вакуумизировали на сухом льду. СКС 7–10 размораживали аналогично СКС 1–4.

В третьей части работы протокол криоконсервации СКС сразу после их изъятия («по мобильной схеме») был двукратно апробирован. Для создания мобильной схемы использовали криоконтейнер (18 × 20 × 20 см, Ш/Г/В) со слоем сухого льда (700 г) и пластиковой емкостью (на 500 мл) с ПДМС-5. Для контроля температуры использовали термодатчик TREL-8

(LogTag, США). Для двух экспериментов изъяли 24 СКС по 2 см от двух доноров. Исследования проводили в течение суток. Все контрольные сегменты хранили в растворе Кустодиола. Для эксперимента № 5 13 СКС разбили на 5 групп, по сегменту из каждой группы оставляли для контроля. СКС надевали на свободные пластиковые подложки с силиконовыми трубками на конце и опускали в ПДМС-5 ($-77\text{ }^{\circ}\text{C}$) в криоконтейнере на 35 с, размораживали их в ПДМС-5 ($+24\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 мин) с перемешиванием (2–3 об/с). СКС групп 1, 3, 5 криоконсервировали повторно по аналогичной схеме. По окончании опыта все СКС исследовали с функциональным контрастированием; 1-ю группу окрашивали по Маллори для оценки коллагена и эластина, 2-ю группу – по Вейгерту для оценки эластических волокон, 3-ю группу – по Гомори для лучшей визуализации ретикулярной сети и волокон коллагена, 4-ю – по гематоксилину, а 5-ю на коллаген четвертого типа (иммуногистохимия).

Для повтора предыдущего эксперимента с аналогичными условиями криоконсервации 11 СКС разбили на 4 группы: группы 1 и 2 замораживали однократно и повторно, группу 3 с предварительным тестированием скорости криоконсервировали в лабораторных условиях со скоростью $1,5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ (отдельный эксперимент), 4-я группа была контрольной. Для медленной криоконсервации 3-й группы сначала подтвердили скорость охлаждения ПДМС-5 в морозильнике ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$), добавив его в контейнер (200 мл, $12 \times 8 \times 4\text{ см}$ Д/Ш/Г) с закрепленным термодатчиком и оставив на 1,5 часа. После этого 3 СКС поместили в контейнере на одной подложке и охлаждали 80 мин. Все СКС групп 1–3 размораживали 4 мин в ПДМС-5. В конце эксперимента все СКС, включая контроль, разрезали на 3 части: 1-ю инкубировали с красителем хлоридом неодима из набора BioREE (Глаукон, РФ), чтобы избежать дегидратации, 2-ю помещали в пробирку с плутаровым альдегидом, 3-ю заливали формалином для гистологического исследования. 1 и 2-ю части изучали на микроскопе Carl Zeiss EVO LS10. Дополнительно сегмент 3-й группы микрокартировали на содержание кремния, а для сегментов из 2-й и контрольной группы проводили биомеханическое тестирование по модифицированному протоколу с сапфировым плунжером и проколами в продольном, поперечном и диагональном направлениях. В рамках апробации был проведен сравнительный анализ влияния скорости охлаждения, а также повторной и циклической криоконсервации/размораживания по разработанному протоколу на структурную целостность биоткани. Для циклической криоконсервации 12 см участок подвздошной артерии на пластиковой подложке 11 раз опускали в ПДМС-1 ($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$) в контейнере на 1 мин под контролем термодатчика КТ 8852 (Китай), размораживали во втором контейнере с ПДМС-5 ($+24\text{ }^{\circ}\text{C}$) 4 мин, при этом каждый цикл отсекали участок (1 см) и проводили его гистологическое исследование.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно моделированию, на скорость охлаждения влияла конструкция подложек, а не их материал или контейнер, так, на полой подложке СКС охлаждался быстрее. В модели № 1 (рис. 1), при постоянном заливании ПДМС СКС охлаждался до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 20 с ($\sim 200\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$), а при перемешивании ПДМС, модель № 2, СКС охлаждался до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 40 с ($\sim 105\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$) и нагревался до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 17 с ($\sim 250\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$). Однако стендовые испытания с термодатчиком в просвете СКС показали скорость ох-

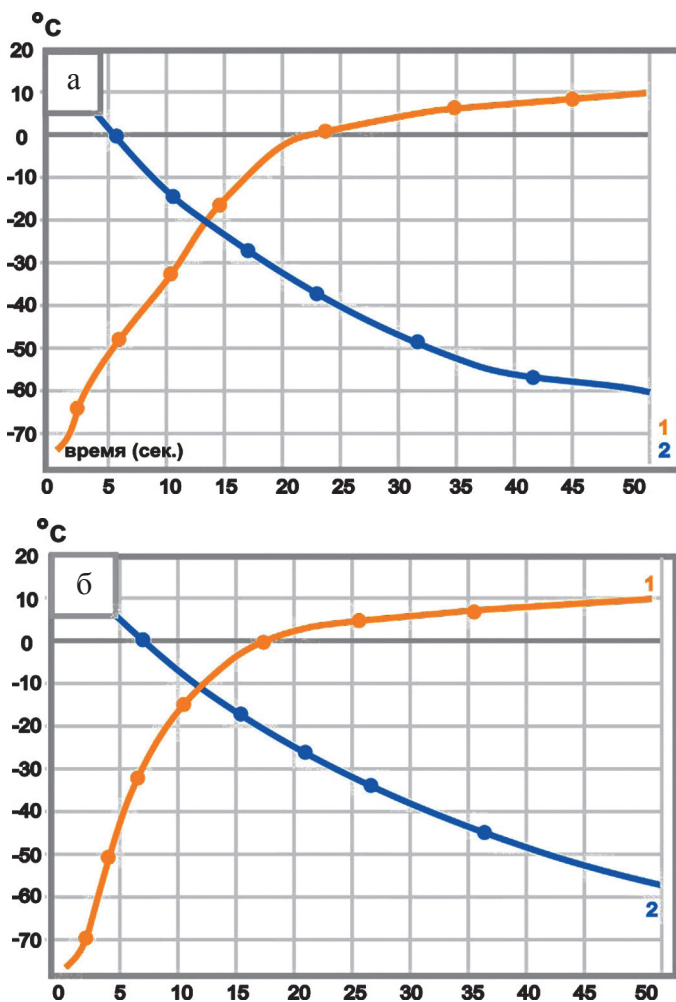


Рис. 1: а – тестирование охлаждения (2) и нагревания (1) СКС при заливании ПДМС сверху в течение минуты; б – моделирование охлаждения (2) и нагревания (1) СКС в ПДМС с постоянным перемешиванием (2 оборота/с)

лаждения и нагревания ~ 145 °С/мин (при этом СКС перемещали в объеме ПДМС со скоростью 120–200 об/мин или использовали магнитный перемешиватель с режимом 800 об/мин), без перемешивания скорость охлаждения и нагревания не превышала 32–37 °С/мин. Таким образом, использование ПДМС с теплоизоляцией позволяет добиться высокой скорости, безопасности и равномерности фронта охлаждения.

Созданные камеры (рис. 2) увеличивают безопасность криоконсервации за счет удобной фиксации до 10 СКС на подложках, при которой не создается дополнительное напряжение для коллагеновых волокон, СКС замерзают без деформаций с равномерным отводом тепла от всей поверхности ткани. Также камеры позволяют без изъятия СКС проводить их радиационную стерилизацию с вакуумизацией, размораживание, децеллюляризацию и хранение в криобанке.

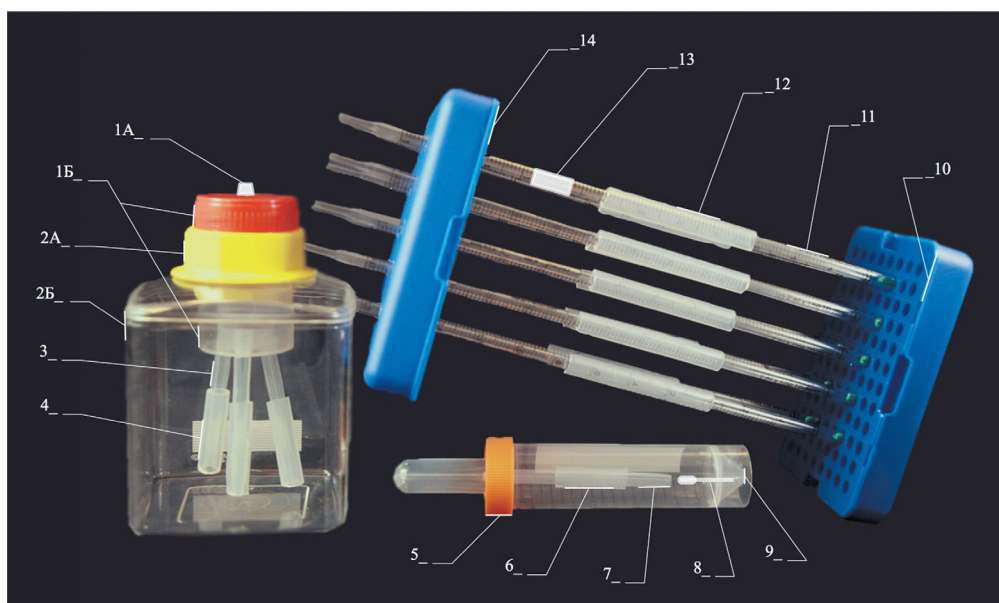


Рис. 2. Камеры. Камера на 3 СКС: 1А/Б – порт, крышка, промежуточная емкость; 2А/Б – крышка и основная емкость; 3 – подложки; 4 – СКС. Камера на 1 СКС: 5 – пробирка (50 мл); 6 – СКС; 7 – подложка (пипетка Пастера); 8 – заслонка и фиксатор по центру; 9 – порт. Камера на 10 СКС: 10 – съемное основание с портами; 11 – подложка; 12 – СКС; 13 – ярлык; 14 – держатель

Был разработан протокол криоконсервации/размораживания СКС, включающий в себя использование подложек из пластика и силикона, рабочих камер, ПДМС-5 для охлаждения и нагревания, а также ПДМС-25 для нагревания стерилизованных СКС. Разработка режима стерилиза-

ции КСС показала критическую важность термоизоляции и расположения КСС на одном уровне. Проведенное тестирование экспериментального стенда позволило измерить жесткость (Н/м) и прочность СКС (сопротивление всех слоев), а данные механической анизотропии на разной глубине соотносились с их анатомической структурой (рис. 3). Было выявлено влияние мест срезов (свежих и старых) и зон с поражениями стенок СА на прилегающие волокна коллагена, а следовательно, на точность измерения.

Таким образом, была продемонстрирована целесообразность использования стенда для оперативного (в течение 10 мин) биомеханического тестирования СКС малого размера, в т. ч. в связке с Instron с целью получения детализированных данных об изменениях их структур без учета зон с деструкцией, тогда как разрывные машины не могут изолировать влияние пораженных участков на конечный результат теста.

Во время апробации протокола криоконсервации/размораживания статистические отличия выявлены во всех группах (табл.), в частности по параметрам деформации при обоих уровнях напряжений и максимального напряжения в СКС. Показатели эластичности (которые определяют проведение пульсовой волны) в группах 2 и 5, на т. н. свободной подложке, показали соответствие с контролем, тогда как в группе 1 отмечалось

Таблица

Биомеханическое тестирование СКС на разрывной машине Instron

Параметры	Группы					
	1	2	3	4	5	Контр.
По всем группам выборочное среднее $\pm 95\%$, SEM = 0,62, $\sigma = 1,96$						
Деформация при физиологическом уровне напряжения, эластичность	870%	3692%	1597%	819%	2115%	3821%
	1373%	4346%	1922%	646%	3943%	4533%
Модуль Юнга при физиологическом уровне напряжения, жесткость, МПа	3,77	2,06	0,86	1,51	1,02	1,85
	8,90	2,04	3,29	6,11	2,70	2,46
Деформация при хирургическом уровне напряжения, эластичность	1556%	4627%	3160%	1513%	3554%	4866%
	2008%	5223%	2330%	1338%	4079%	5176%
Модуль Юнга при хирургическом уровне напряжения, жесткость, МПа	5,86	3,44	2,55	3,80	2,35	3,12
	9,24	4,02	2,69	5,14	4,79	3,01
Сигма – максимальное напряжение в сосуде до разрыва, прочность, МПа	7,19	0,86	9,45	8,28	12,05	1,86
	12,09	1,18	14,26	7,54	19,81	3,86

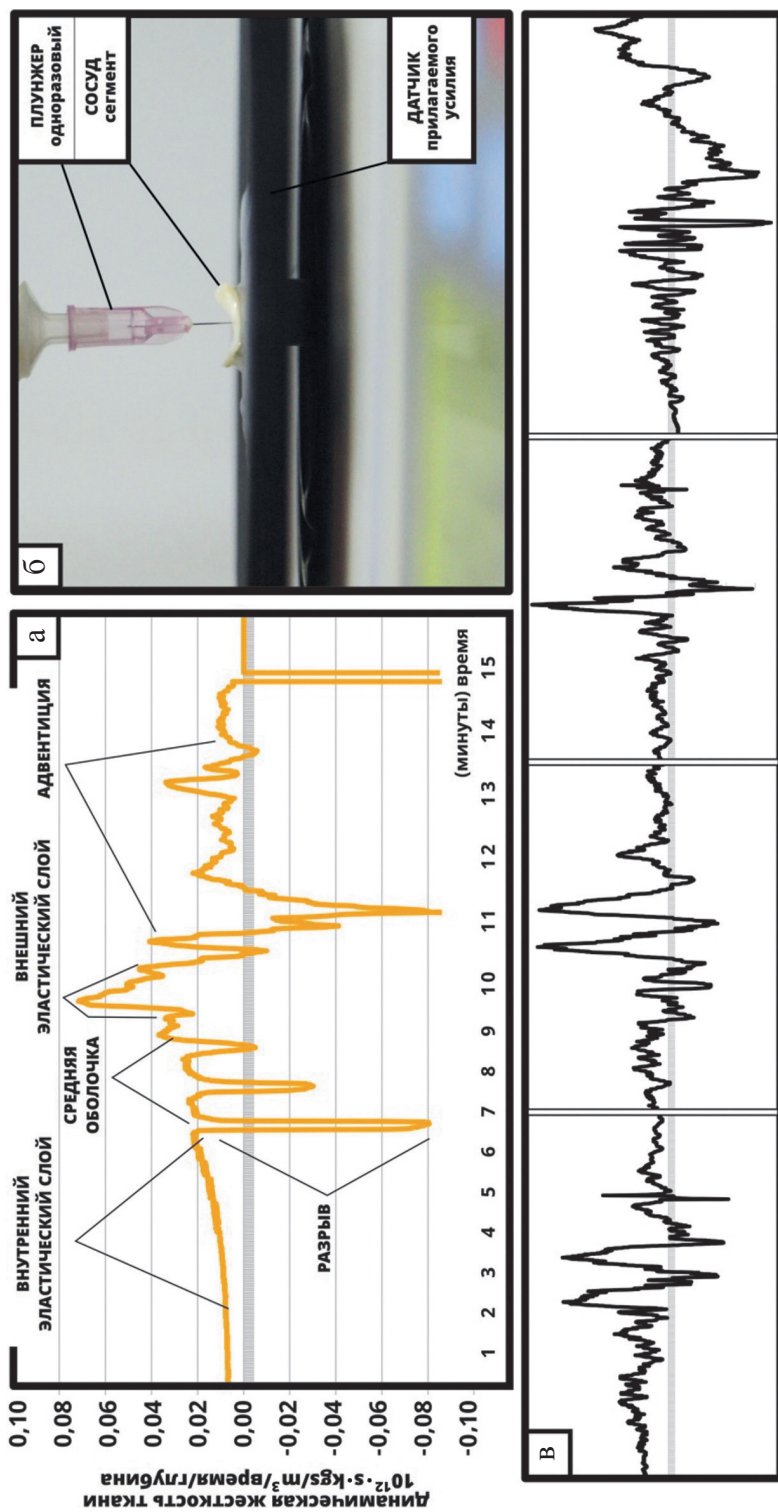


Рис. 3. Биомеханические тесты артерии ($10^{12} \times \text{s} \times \text{kg}/\text{m}^3 / \text{глубина}/\text{время}$): а – интерпретация графика относительно анатомической структуры СКС; б – введение плунжера в ткань; в – проколы СКС от края до края

увеличение жесткости (что может быть приемлемо в случае поддержания каркаса сосуда при больших эксплуатационных нагрузках). Общее изменение биомеханики можно объяснить компактизацией волокон коллагена из-за ограниченного цитолиза и равномерной дегидратации биоткани.

В итоге были продемонстрированы опосредованные свойства ПДМС как непроникающего криопротектора и его потенциальное преимущество во время криоконсервации по сравнению с иными физическими способами охлаждения.

При оценке ПДМС как проникающего криопротектора СЭМ и энергодисперсионная спектроскопия показали, что капли ПДМС окружали каждую клетку, но не встраивались в их мембраны (рис. 4).

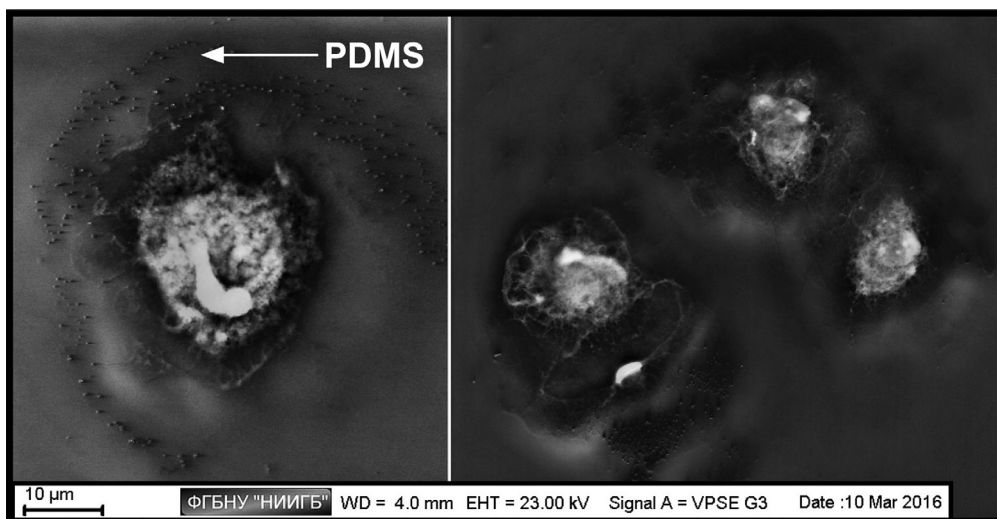


Рис. 4. Световая электронная микроскопия. МСК в ПДМС, $\times 10$ нм

Апробация режима стерилизации показала возможность применения протокола криоконсервации для радиационной стерилизации СКС и его относительную безопасность за счет сверхнизких температур и дегидратации ткани, при которых процессы радиолиза менее выражены. Также показано использование вакуумизации камер для снижения генерации свободных радикалов и поперечной сшивки ПДМС. Так, у СКС с вакуумизацией отсутствовала выраженная денатурация (рис. 5). Рекомендуется размещать СКС перпендикулярно развертке стерилизующего луча без ПДМС вокруг них. Использование ДМСО вместе с ПДМС показало результаты, близкие к показателям нативных СКС, что указывает на перспективу его применения.

По результатам дополнительной апробации разработанного протокола криоконсервации/размораживания на СКС сразу после их изъятия («по

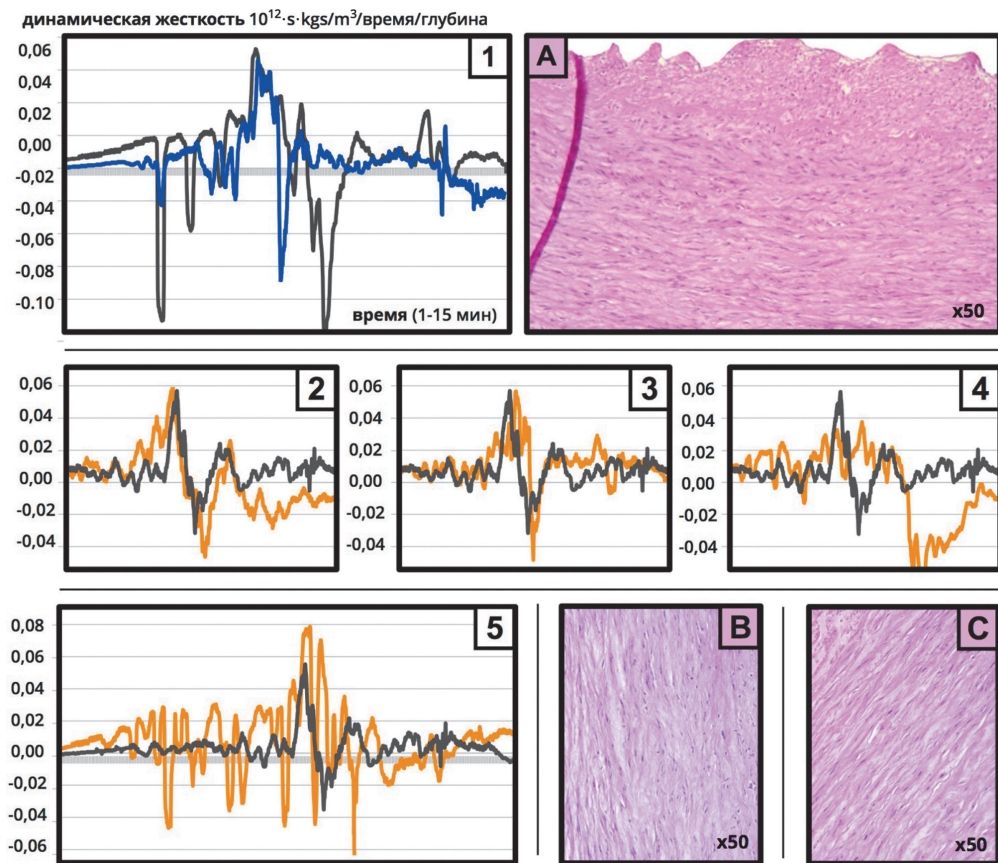


Рис. 5. Биомеханические тесты, контрольные СКС представлены черным цветом, а стерилизованные – оранжевым.

1 – СКС криоконсервированный в ПДМС и его гистологическое исследование (А), гематоксилин, $\times 50$; 2–4: СКС стерилизованные при -80°C : 2 – СКС с ДМСО; 3 – СКС с ПДМС;

4 – СКС с ПДМС при центрифугировании;

5 – СКС с вакуумизацией, гистологическое исследование (В) с контролем (С), гематоксилин, $\times 50$. Графики СКС с ДМСО и ПДМС сравниваются с усредненным графиком СКС из контрольной группы

мобильной схеме») гистологическое исследование (рис. 6, 7) выявило отсутствие значимой разницы между нативными СКС и ККС, в т. ч. замороженными повторно, что может свидетельствовать об отсутствии выраженного цитолиза и повреждений от кристаллизации воды. В частности, не наблюдалось явного разрыхления и пластической деформации ткани, как и ее сжимания на 50%, характерного для дегидратации с побочным

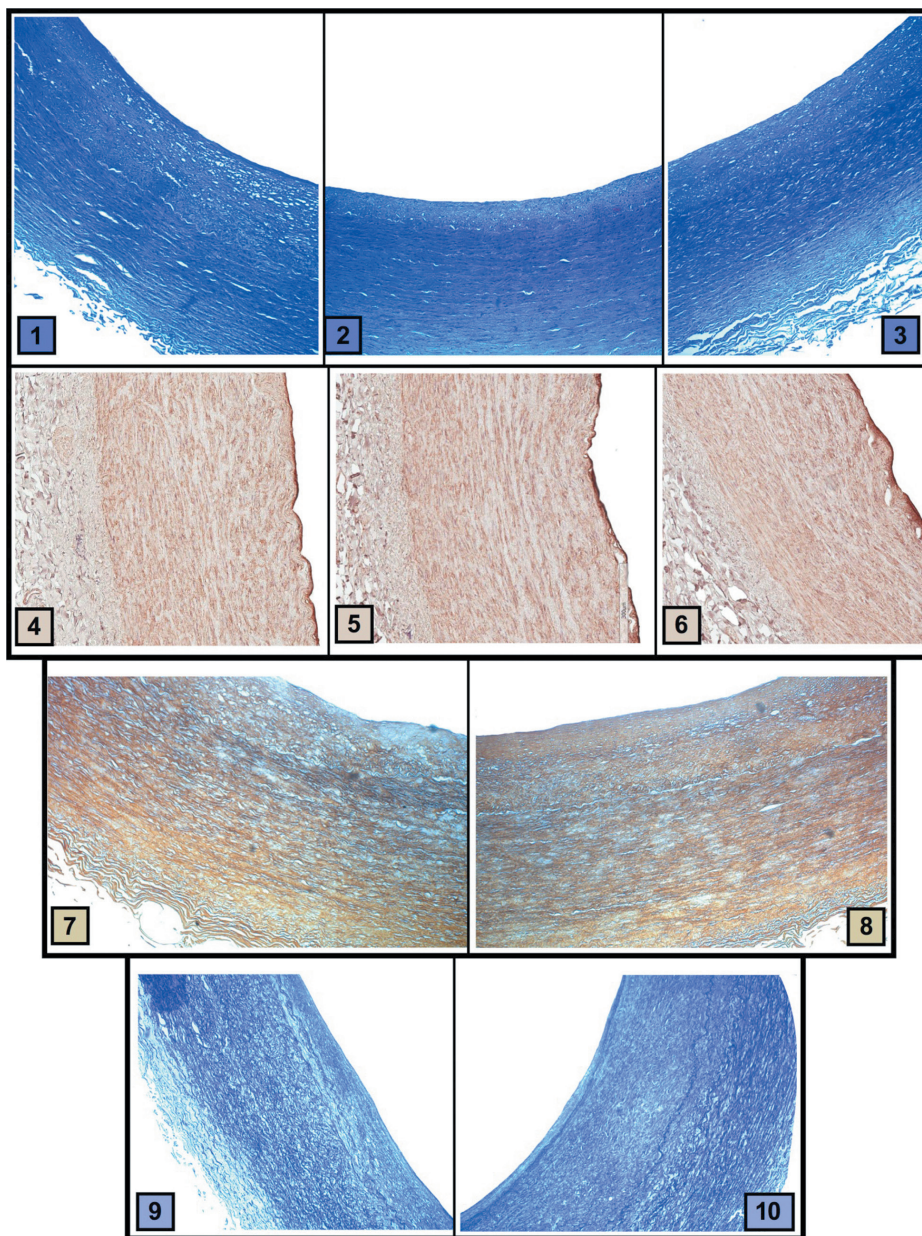


Рис. 6. Гистологическое исследование СКС с функциональным окрашиванием: 1–3 – окраш. по Маллори; $\times 50$; 1 – криоконсервация; 2 – повторная криоконсервация; 3 – контроль; 4–6 – окраш. на коллаген 4-го типа; $\times 50$; 4 – криоконсервация; 5 – повторная криоконсервация; 6 – контроль; 7–8 – окраш. по Гомори; $\times 50$; 7 – криоконсервация; 8 – контроль; 9–10 – окраш. по Вейгерту; $\times 50$; 9 – криоконсервация; 10 – контроль

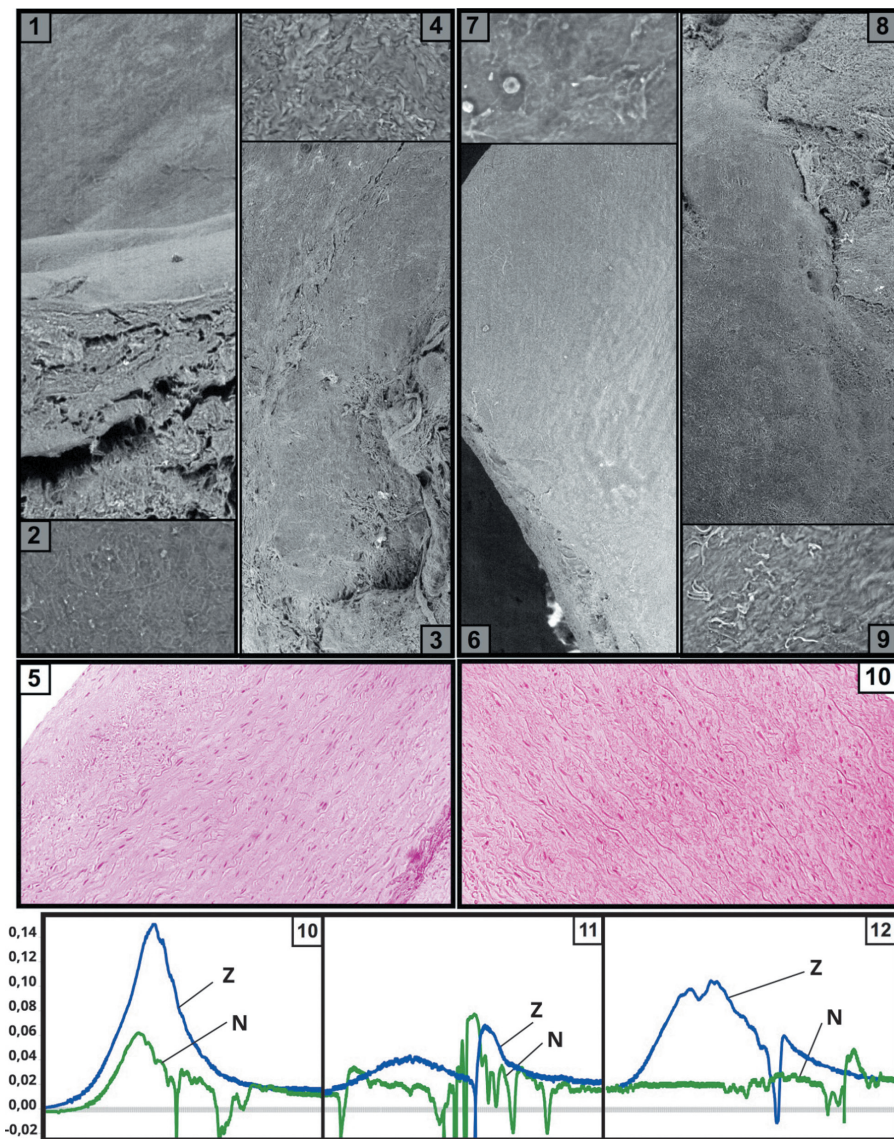


Рис. 7. Световая электронная микроскопия, гистологическое и биомеханическое исследование СКС: 1–5 – контрольный СКС. СЭМ: 1 – внутренний слой ($\times 100 \mu\text{m}$); 2 – внутренний слой ($\times 20 \mu\text{m}$); 3 – внешний слой со срезом ($\times 100 \mu\text{m}$); 4 – внешний слой ($\times 20 \mu\text{m}$); 5 – гистологический срез; 6–10 – криоконсервированный СКС, СЭМ: 6 – внешний слой, срез ($\times 100 \mu\text{m}$); 7 – внешний слой ($\times 20 \mu\text{m}$); 8 – внутренний слой ($\times 100 \mu\text{m}$); 9 – внутренний слой ($\times 20 \mu\text{m}$); 10 – гистологический срез; 10–12 – биомеханическое тестирование. Z – замороженный СА и N – нативный СКС: 10 – прокол продольно; 11 – прокол поперек; 12 – прокол диагонально

эффектом. Аналогичный результат получен при повторении эксперимента, за исключением СКС с медленной криоконсервацией.

Однако биомеханическое тестирование выявило разницу по пикам у нативного и криоконсервированного СКС, а также меньшее количество разрывов ткани. Это может быть обусловлено упрочнением и компактизацией коллагеновых фибрилл за счет гликации или создания неферментативных внутри- и межцелочечных ковалентных поперечных сшивок за счет равномерной дегидратации при низких температурах, в т. ч. из-за гидрофобности ПДМС. Таким образом, разрушающая нагрузка плунжера экспериментального стенда распределялась не на отдельные волокна коллагена, а на сшитые комплексы волокон. СКС 3-й группы подтвердил возможности использования ПДМС для медленного охлаждения с подтверждением скорости с помощью термодатчика, но в то же время выявил негативное влияние данной методики на СКС (рис. 8). Так, цитоллиз и зоны разволокнения и компактизации волокон могут объясняться влиянием осмотического эффекта и кристаллизацией льда внутри биоткани, а также возможной неравномерной дегидратацией, приводящей к денатурации коллагена.

Криоконсервация по мобильной схеме не уступает ранее опробованной стационарной схеме, но и превосходит ее по равномерности фронта охлаждения, однако требует контроля за температурой растворов. Экономия времени при подобной схеме положительно сказывается на безопасности в отношении риска контаминации и степени аутолиза.

Согласно гистологическим и иммуногистохимическим тестам, проведение повторной криоконсервации не приводило к растрескиванию КСС, что может косвенно свидетельствовать о ее относительной безопасности.

Результаты циклической криоконсервации СКС (рис. 9) показали отсутствие четкой закономерности между циклами замораживания/размораживания и структурной целостностью биоткани, а также уровнем цитоллиза для клеточного компонента.

Таким образом, результаты исследования показали, что охлаждение кровеносных сосудов путем погружения в ПДМС обеспечивает равномерное и оперативное замораживание, так что дегидратация и компактизация коллагена происходит равномерно и быстро, а гидрофобные свойства ПДМС позволяют снизить негативный эффект кристаллизации во время охлаждения и эффект рекристаллизации во время нагревания. Анализ биомеханических испытаний ККС позволяет утверждать, что при использовании ПДМС возможно сохранение вязкоэластических свойств ККС и улучшение их прочности и жесткости. Установлено, что криоконсервация в ПДМС дает возможность комплексной единовременной обработки сосудистой биоткани, включая ее повторное замораживание и стерилизацию, позволяя получать криосохраненные кровеносные сосуды

диаметром 7 мм и менее для их использования в биологии и медицине, а также модифицирования в рамках протоколов тканевой инженерии. Широкие возможности по выбору скорости охлаждения и нагревания, а также сочетаемость с проникающими криопротекторами позволяют ис-

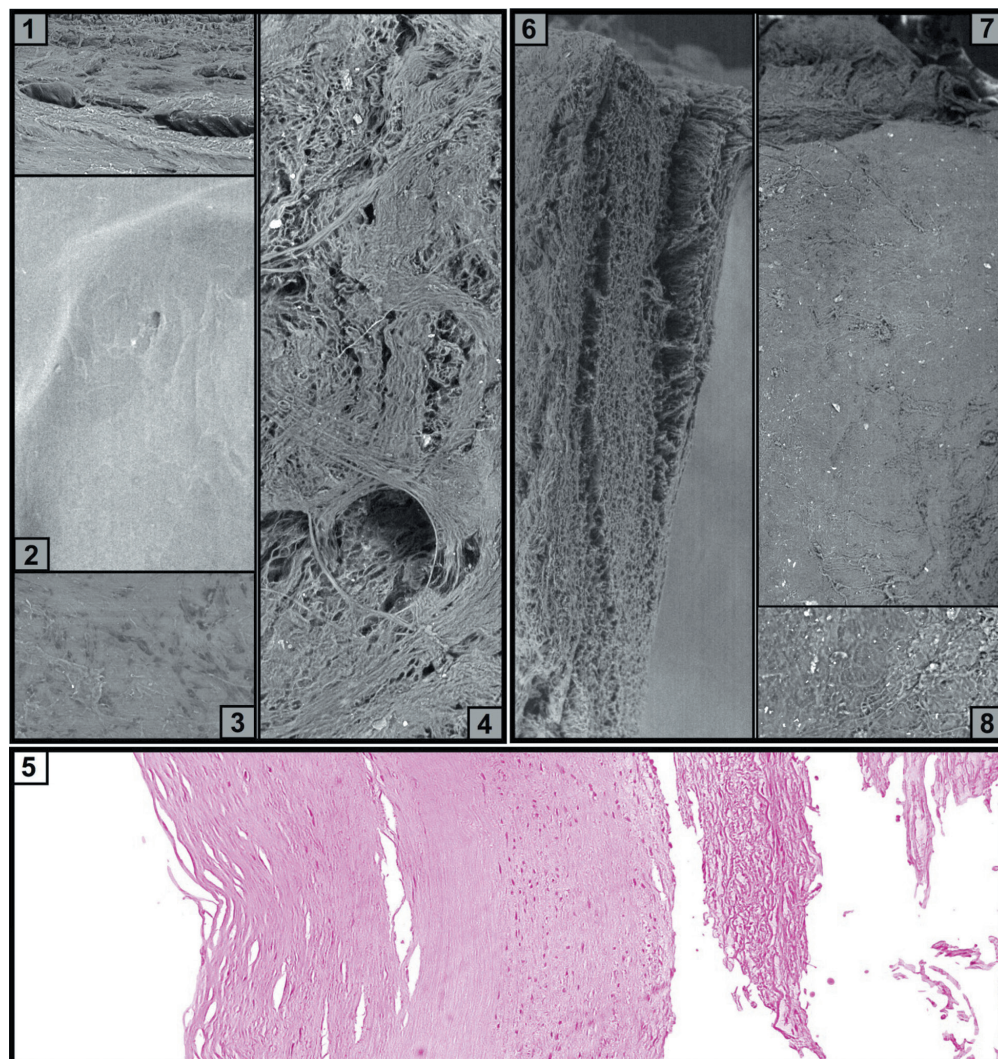


Рис. 8. Световая электронная микроскопия и гистологическое исследование СА: 1–4 – медленно криоконсервированный СА. СЭМ: 1 – срез внешнего слоя при 20 μm ; 2 – внешний слой при 100 μm ; 3 – внешний слой при 20 μm ; 4 – внутренний слой при 100 μm ; 5 – гистологический срез; 6–8 – дважды криоконсервированный СА, СЭМ: 6 – внешний слой и срез при 100 μm ; 7 – внутренний слой при 100 μm ; 8 – внутренний слой при 20 μm

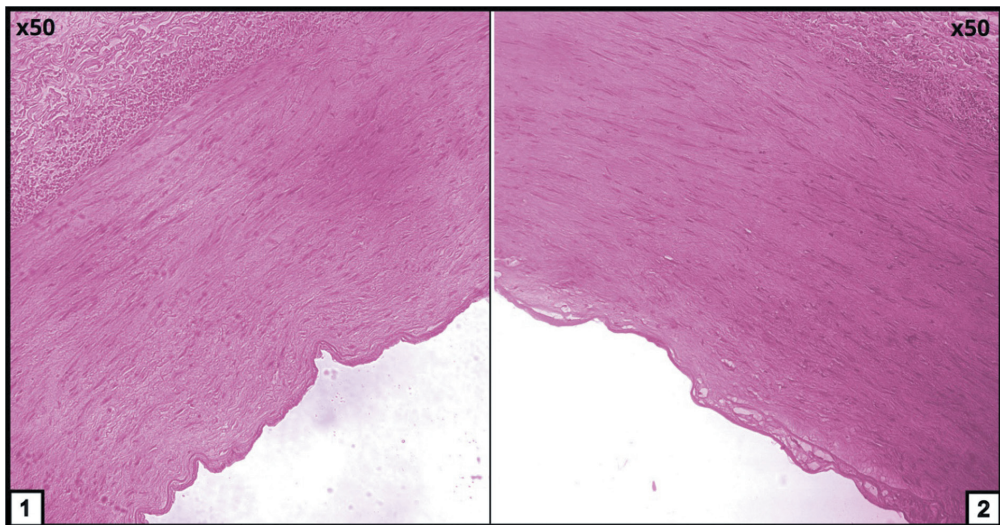


Рис. 9. Гистологические препараты циклической криоконсервации СКС: 1 – 1-й цикл криоконсервации; 2 – 11-й цикл криоконсервации. Световая микроскопия, окраш. гематоксилином; ×50

пользовать разработанный протокол в т. ч. для сохранения клеточного компонента в биоткани.

Выводы

1. На основе математического моделирования процессов тепло-мас-сообмена и стендовых испытаний полидиметилсилоксан вязкостью 1–5 сСт показал себя как подходящий тепло-хладоноситель для криоконсервации и размораживания кровеносных сосудов, его использование обеспечивает скорость охлаждения и нагрева от 1,5 до 300 °С/мин и равномерность за счет прямого и одновременного контакта каждой точки поверхности биоткани с полидиметилсилоксаном.
2. Разработанные рабочие камеры позволяют проводить безопасную единовременную обработку до 10 кровеносных сосудов, а именно их криоконсервацию/размораживание, в т. ч. с использованием магнитного перемешивателя, радиационную стерилизацию в условиях вакуума, последующее хранение и децеллюляризацию без изъятия. Безопасность обработки достигается за счет равномерного крепления сосудов на подложках без создания дополнительных нагрузок на коллагеновые волокна.

3. Протокол криоконсервации/размораживания сосудистой ткани в полидиметилсилоксане не приводит к ее растрескиванию, расслаиванию и обширному цитолизу, в рамках апробации протокола полидиметилсилоксан проявил себя как опосредованный криопротектор за счет гидрофобных свойств и уменьшал кристаллизацию воды вокруг биоткани. Режим радиационной стерилизации сосудистой ткани при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в дозах до 30 кГр и с вакуумизацией безопасен в случае невозможности ее химической обработки.
4. В рамках предложенного протокола скорость криоконсервации и размораживания в $150\text{--}300\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ более безопасна и проще достижима, а также оказывает более щадящее действие на структурную целостность биоткани, чем скорость в $1,50\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.
5. Повторная криоконсервация сосудистой ткани не приводит к ее значимым повреждениям и морфологическим изменениям даже в случае многократной обработки. Она может использоваться в случае отмены имплантации или обработки сосудистой ткани для ее последующего хранения в криобанке.

Практические рекомендации

1. Во время криоконсервации сосудистой ткани по протоколу рекомендуется использовать охлаждение полидиметилсилоксана до рабочих температур ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) в медицинском морозильнике или в контейнере с сухим льдом.
2. Рекомендуется подбирать скорость охлаждения, вариант дополнительной обработки сосудистой ткани и тип подложек, исходя из каждого отдельного случая и с учетом характера последующего использования криоконсервированной ткани. Так, для более эффективной детергентно-ферментативной обработки сосудов (децеллюляризации) рекомендуется отмывать их от остатков полидиметилсилоксана, особенно если их промывали со стороны просвета, снимая с подложек. Если же требуется сохранение клеточного компонента, рекомендуется комбинировать полидиметилсилоксан с проникающими криопротекторами и сопутствующими веществами.
3. После каждой криоконсервации рекомендуется менять пластиковые подложки на новые из-за риска растрескивания или использовать силиконовые. При перемешивании подложек с СКС важно избегать их контакта со стенками камеры и надевать на конец подложки участок трубки, чтобы безопасно опускать их с упором в дно камеры. Для регулирования скорости охлаждения требуется менять первоначальную температуру объема полидиметилсилоксана и скорость перемещения его относительно криоконсервируемой биоткани, например, за счет использования магнитного перемешивателя и

- регулировки скорости вращения якоря, в этом случае СКС можно не перемешивать и тем самым снизить риски их повреждения до минимума.
4. Для проведения биомеханических испытаний биоткани малой площади (от $0,5 \times 0,5$ см) рекомендуется использовать как разрывные машины, так и метод с проколом плунжером, также в случае электронной микроскопии рекомендуется использовать лантаноидное контрастирование наравне с обработкой ГА.
 5. Использование разработанного метода криоконсервации может проходить одновременно с использованием полидиметилсилоксана для создания искусственных аналогов СКС, и может быть более эффективно для их криоконсервации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. *Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А., Сапрыкин В.П. и др.* Новый метод комплексной криоконсервации и радиационной стерилизации сосудистых аллотрансплантатов человека для тканевой инженерии // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2015. – Т. 11 (4) – С. 624–632.
2. *Брумберг В.А., Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А. и др.* Анализ получения децеллюляризированных матриксов и их применения в сердечно-сосудистой хирургии (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2015. – Т. 11 (4) – С. 617–618.
3. *Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А., Брумберг В.А. и др.* Оценка применения полидиметилсилоксана низкой вязкости для криоконсервации и радиационной стерилизации сосудистых аллогraftов человека // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2016. – Т. 12 (4) – С. 662–670.
4. *Лаук-Дубицкий С.Е., Брумберг В.А., Астрелина Т.А. и др.* Оценка применения полидиметилсилоксана низкой вязкости для криоконсервации и радиационной стерилизации сосудистых аллогraftов человека // *Ядерные технологии на страже здоровья: Сборник тезисов Международного научно-практического форума ФМБЦ им. А.И. Бурназяна*. – 2016. – С. 71.
5. *Лаук-Дубицкий С.Е., Брумберг В.А., Астрелина Т.А. и др.* Разработка технологии радиационной стерилизации криоконсервированных донорских сосудистых аллогraftов // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2016. – Т. 6. – № 2. – С. 293–294.
6. *Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А., Федюнин А.А. и др.* Экстренная мобильная криоконсервация сосудистых аллотрансплантатов // *Медицина экстремальных ситуаций*. – 2017. – № 2 (60). – С. 181–186.
7. *Lauk-Dubitskiy S., Astrelina T., Brumberg V. et al.* Polydimethylsiloxane-based coolant for cryopreservation and radiation sterilization of human cadaveric vascular allografts for further transplantation // *Health Physics The Radiation Safety Journal*. – 2017. – Vol. 113. – № 1. – S24–S25.

8. **Lauk-Dubitsky S.E., Astrelina T.A., Brumberg V.A. et al.** Novel method of preliminary cryopreservation of human cadaveric vascular allografts for safety radiation sterilization // *Book of abstracts of Fifth international conference in radiation and application in various fields of research.* – 2017. – Montenegro. – С. 326.
9. **Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А., Брумберг В.А. и др.** Разработка протокола комплексной криоконсервации кровеносных сосудов для создания тканеспецифичных матриксов // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2017. – Т. 13 (4) – С. 891–900.
10. **Лаук-Дубицкий С.Е., Астрелина Т.А., Федюнин А.А. и др.** Комплексная мобильная криоконсервация сегментов кровеносных сосудов в полидиметилсилоксане // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 86–95.

Список сокращений

ПДМС	– полидиметилсилоксан
ПДМС-1, 5, 25	– полидиметилсилоксан вязкостью в 1, 5, 25 сSt (сантистокс, единица измерения кинематической вязкости)
СКС	– сегмент кровеносного сосуда
ККС	– криосохраненный кровеносный сосуд
ДМСО	– диметилсульфоксид
МСК	– мезенхимальные стволовые клетки
ГА	– глутаровый альдегид
СЭМ	– сканирующая электронная микроскопия
ПВП	– поливинилпирролидон
ГЭК	– гидроксипропилкрахмал
ПЭО	– полиэтиленоксид

**Х. ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АВТОРОВ
В ОБЛАСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
В ЗАРУБЕЖНЫХ ИЗДАНИЯХ
В 2018 г.**

1. Alekseev, A.M. Combined Ultramicrotomy and Atomic Force Microscopy Study of the Structure of a Bulk Heterojunction in Polymer Solar Cells / A.M. Alekseev, A. Al-Afeef, G.J. Hedley, S.S. Kharintsev, A.E. Efimov, A.T. Yedrisov, N.A. Dyuzhev, I.D.W. Samuel // *Semiconductors*. – 2018. – Vol. 52. – № 1. – P. 105–111.
2. Balashov, V. High resolution 3D microscopy study of cardiomyocytes on polymer scaffold nanofibers reveals formation of unusual sheathed structure / V. Balashov, A. Efimov, O. Agapova, A. Pogorelov, I. Agapov, K. Agladze // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – № 68. – P. 214–222.
3. Bazaev, N.A. A Wearable Device for Low Flow Detoxification of Human Body by Peritoneal Dialysis / N.A. Bazaev, V.M. Grinval'd, S.V. Selishchev, and A.G. Stokov // *Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 52. – № 3. – P. 147–151.
4. Belov, V.Y. Development of an HPLC-UV method for quantitative determination of acetylsalicylic acid and its main metabolite / V.Y. Belov, S.V. Kursakov, V.I. Sevast'yanov, E.N. Antonov, S.É. Bogorodskii, V.K. Popov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – T. 52. – № 2. – P. 151–155.
5. Bikbov, B. R Open Source Programming Code for Calculation of the Kidney Donor Profile Index and Kidney Donor Risk Index / B. Bikbov // *Kidney Dis (Basel)*. – 2018. – P. 269–272.
6. Bobrova, M.M. The analysis of the proliferative activity of cells on microparticles obtained from decellularized liver and kidney tissue // *Russian J. of Transplantation and Artificial Organs*. – 2018. – V. 20 (4). – P. 69–75. doi: 10.15825/1995-1191-2018-4-69-75.
7. Faenko A. Extracorporeal photopheresis as a way to reduce immunosuppressive load in late period after renal transplantation / Faenko A., Zulkarnaev A., Vatazin A. et al. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2018. – Vol. 33 (1) – P. 593–594.
8. Fedorova, T.V. Antagonistic Activity of Lactic Acid Bacteria *Lactobacillus* spp. against Clinical Isolates of *Klebsiella pneumonia* / T.V. Fedorova, D.V. Vasina, A.V. Begunova, I.V. Rozhkova, T.A. Raskoshnaya, N.I. Gabrielyan // *Applied Biochemistry and Microbiology*. – 2018. – Vol. 54. – № 3. – P. 277–287.
9. Gautier, S. Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: a single center propensity score-matched study / S. Gautier, A. Monakhov, E. Galilyamov, O. Tsirulnikova, E. Zagaynov, T. Dzhanbekov, K. Semash, K. Khizroev, D. Oleshkevich, E. Chekletsova // *Clinical Transplantation*. – 2018. doi: 10.1111/ctr.13374.
10. Gryaznov, N.A. An Adaptive Algorithm for Machine Perfusion of Isolated Donor Liver / Gryaznov, N.A., Kharlamov, V.V., Gataulin, Y.A., Yukhnev, A.D., Shumilov, A.V., Nikitin, S.A., Senchik, K.Yu., Reznik, O.N., Skvortsov, A.E. // *Biomedical Engineering*. – 1 March 2018. – Vol. 51, Issue 6. – P. 401–406.

11. Gubskiy, I.L. MRI Guiding of the Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats Aimed to Improve Stroke Modeling / Gubskiy I.L., Namestnikova D.D., Cherkashova E.A., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Gubsky L.V., Yarygin K.N. // *Transl Stroke Res.* – 2018 Aug. – Vol. 9 (4). – 417–425. doi: 10.1007/s12975-017-0590-y. Epub 2017 Nov 25.
12. Itkin, G.P. Mathematical Modeling of Operation of Rotary Blood Pumps in Pulsatile and Non-Pulsatile Modes / Itkin G.P., Syrbu A.I. // *Biomedical Engineering.* – 2018. – T. 52, № 3. – P. 186–189. doi: 10.1007/s10527-018-9810-3.
13. Moisenovich, M.M. Effect of silk fibroin on neuroregeneration after traumatic brain injury / M.M. Moisenovich, E.Y. Plotnikov, A.M. Moysenovich, D.N. Silachev, T.I. Danilina, E.S. Savchenko, M.M. Bobrova, L.A. Safonova, V.V. Tatarskiy, M.S. Kotliarova, I.I. Agapov, D.B. Zorov // *Neurochemical Research.* – 2018. doi: 10.1007/s11064-018-2691-8.
14. Nosenko, M.A. Novel biodegradable polymeric microparticles facilitate scarless wound healing by promoting re-epithelialization and inhibiting fibrosis / M.A. Nosenko, A.M. Moysenovich, R.V. Zvartsev, A.Y. Arkhipova, A.S. Zhdanova, I.I. Agapov, T.V. Vasilieva, V.G. Bogush, V.G. Debabov, S.A. Nedospasov, M.M. Moisenovich, M.S. Drutskaya // *Frontiers in Immunology.* – 2018. – V. 9. – P. 2851. doi:10.3389/fimmu.2018.02851.
15. Ol'khov, A. Composite Tendon Implant Based on Nanofibrillar Polyhydroxybutyrate and Polyamide Filaments / A. Ol'khov, V. Gur'ev, V. Akatov, E. Mastalygina, A. Iordanskii, V.I. Sevastyanov // *Journal of Biomedical Materials Research.* – Part A. – 2018. – 106A (10). – P. 2708–2713.
16. Ponomareva, A.S. A technique for separating viable islets of Langerhans from a fragment of human pancreatic tail / A.S. Ponomareva, L.A. Kirsanova, N.V. Baranova, G.N. Bubentsova, I.A. Miloserdov, V.I. Sevastianov // *Russian J. of Transplantation and Artificial Organs.* – 2018. – V. 20 (4). – P. 76–82. doi: 10.15825/1995-1191-2018-4-76-82.
17. Ryzhikova, V.A. Development and validation of an HPLC-UV method for anilocaine determination in blood plasma / V.A. Ryzhikova, V.Y. Belov, V.I. Sevast'yanov, S.V. Kursakov // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2018. – T. 52. – № 2. – P. 166–170.
18. Salmi, I. Missed Hemodialysis Treatments: International Variation, Predictors, and Outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / Al Salmi, I., Larkina, M., Wang, M., Morgenstern, H., Jacobson, S.H., Hakim, R., Tentori, F., Saran, R., Akiba, T., Tomilina, N.A., Port, F.K., Robinson, B.M., Pisoni, R.L. // *Am J Kidney Dis.* 2018 Nov. – 72 (5). – P. 634–643. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.019. Epub 2018 Aug 23.
19. Starodubov, V.I. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V.I. Starodubov, L.B. Marczak, E. Varavikova, B. Bikbov et al. // *The Lancet.* – 2018. – Aug. 30.

Трансплантология: итоги и перспективы

Том X

2018 год

Под редакцией академика РАН С.В. Готье

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514.
Тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30.
E-mail: triadatver@yandex.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Подписано к печати 12.08.19. Формат бумаги 70×100 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. листов 31,5. Тираж 1000 экз.

Заказ №

Отпечатано в ООО «Тверской Печатный Двор».
170100, г. Тверь, ул. Московская, д. 82