

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



Bulletin
of Transplantology
and Artificial Organs

TOM XV

№3–2013



ЗАО «Р-ФАРМ»
Инновационные технологии здоровья

ЗАО «Р-Фарм» -
российская высокотехнологичная
фармацевтическая компания.

Сфера деятельности охватывает области,
связанные с разработкой, исследованиями,
производством, выводом на рынок широкого
спектра лекарственных средств, предназначенных
преимущественно для стационарной и
специализированной медицинской помощи.

Основными направлениями
деятельности являются:

- производство готовых
лекарственных форм,
активных
фармацевтических
ингредиентов
химической природы и
биотехнологических
субстанций
- исследования и разработка
инновационных препаратов
и технологий
- вывод на российский рынок
современных
высокоэффективных
лекарственных средств
- обучение и подготовка
специалистов
для фарминдустрии и
здравоохранения.



ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV BULLETIN OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANTOLOGICAL SOCIETY»

2013. Том XV. № 3

2013. Vol. XV. № 3

Научно-практический журнал основан в 1999 г.
Регистр. № 018616

Scientific and Practical Journal Est. 1999
Reg. № 018616

Главный редактор – академик РАМН **С.В. Готье**
Ответственный секретарь – **Б.Л. Миронков**
Заведующая редакцией – **Е.В. Яновская**

Editor-in-Chief – academician of RAMSci **S.V. Gautier**
Secretary Editor – **B.L. Mironkov**
Managing Editor – **E.V. Yanovskaya**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

Д.А. Гранов (Россия)
В.М. Захаревич (Россия)
И.М. Ильинский (Россия)
Г.П. Иткин (Россия)
А.В. Колсанов (Россия)
М.Г. Минина (Россия)
Я.Г. Мойсюк (Россия)
Е.А. Немец (Россия)
А.С. Никоненко (Украина)
Н.А. Онищенко (Россия)
Ю.П. Островский (Беларусь)
Д.В. Перлин (Россия)
В.Н. Попцов (Россия)
О.Н. Резник (Россия)
Р.Ш. Сaitгареев (Россия)
В.И. Севастьянов (Россия)
М.Л. Семеновский (Россия)
Н.А. Томилина (Россия)
С.В. Трушков (Латвия)
О.М. Цирульников (Россия)
А.В. Чжао (Россия)
О.П. Шевченко (Россия)
Д.В. Шумаков (Россия)

D.A. Granov (Russia)
V.M. Zaharevich (Russia)
I.M. Ilyinsky (Russia)
G.P. Itkin (Russia)
A.V. Kolsanov (Russia)
M.G. Minina (Russia)
Y.G. Moysyuk (Russia)
E.A. Nemes (Russia)
A.S. Nikonenko (Ukraine)
N.A. Onischenko (Russia)
Yu.P. Ostrovsky (Belarus)
D.V. Perlin (Russia)
V.N. Poptsov (Russia)
O.N. Reznik (Russia)
R.Sh. Saitgareev (Russia)
V.I. Sevastianov (Russia)
M.L. Semenovskiy (Russia)
N.A. Tomilina (Russia)
S.V. Trushkov (Latviya)
O.M. Tsurulnikova (Russia)
A.V. Chzhao (Russia)
O.P. Shevchenko (Russia)
D.V. Shumakov (Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

BOARD OF CONSULTANTS

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия)
А.А. Баранов (Москва, Россия)
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Л.А. Бокерия (Москва, Россия)
А.В. Ватазин (Москва, Россия)
Р.Х. Галеев (Казань, Россия)
Э.И. Гальперин (Москва, Россия)
А.М. Гранов (Санкт-Петербург, Россия)
Г. Данович (Лос-Анджелес, США)
Ю.А. Завершинский (Екатеринбург, Россия)
П. Каличинский (Варшава, Польша)
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)
Н.О. Миланов (Москва, Россия)
В.А. Порханов (Краснодар, Россия)
Л.М. Рошаль (Москва, Россия)
О.О. Руммо (Минск, Беларусь)
Г.Т. Сухих (Москва, Россия)
М.Ш. Хубутия (Москва, Россия)
В.П. Чехонин (Москва, Россия)
А.Г. Чучалин (Москва, Россия)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)
Т.И. Шраер (Кемерово, Россия)
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург, Россия)

S.F. Bagnenko (Saint-Petersburg, Russia)
A.A. Baranov (Moscow, Russia)
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)
L.A. Bokeriya (Moscow, Russia)
A.V. Vatazin (Moscow, Russia)
R.H. Galeev (Kazan, Russia)
Je.I. Galperin (Moscow, Russia)
A.M. Granov (Saint-Petersburg, Russia)
G. Danovich (Los-Angeles, USA)
Yu.A. Zavershinsky (Ekaterinburg, Russia)
P. Kalichinsky (Varshava, Polsha)
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)
N.O. Milanov (Moscow, Russia)
V.A. Porkhanov (Krasnodar, Russia)
L.M. Roshal (Moscow, Russia)
O.O. Rummo (Minsk, Belarus)
G.T. Sukhih (Moscow, Russia)
M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia)
V.P. Chehonin (Moscow, Russia)
A.G. Tchuchalin (Moscow, Russia)
E.V. Shliakhto (Saint-Petersburg, Russia)
T.I. Shraer (Kemerovo, Russia)
P.K. Yablonsky (Saint-Petersburg, Russia)

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации

The Journal is included by VAK RF in the list of leading peer-reviewed scientific editions, published in Russian Federation

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:

Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Научно-электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for Correspondence:

Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Scientific-e Library: <http://elibrary.ru>

Подписной индекс в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Первый российский национальный конгресс
«Трансплантация и донорство органов»

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети центров трансплантации
Готье С.В., Хомяков С.М.

Особенности лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки
Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А.

Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки
Перлин Д.В., Александров И.В., Золотарев Г.М., Шевченко О.Н.

Концентрация нитрита/нитрата (NOx), метгемоглобина лактата в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота
Хубутия М.Ш., Абакумов М.М., Клычникова Е.В., Тарабрин Е.А., Тазина Е.В., Годков М.А., Романов А.А., Курилова О.А., Пervaкова Э.И., Цурова Д.Х.

Инфекционные осложнения после трансплантации печени в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях одного центра
Отан Е., Уста С., Айдин Ц., Каракас С., Унал Б., Мамедов Р., Кайалт Ц., Юилмаз С.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса
Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Шохина Е.Г., Бурцев В.И., Аврамов П.В., Волкова Е.А., Евлюхин Д.В., Шмерко Н.П., Мальгичев В.А.

Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия насосов непрерывного потока и сердечно-сосудистой системы
Быков И.В., Иткин Г.П.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях *in vitro*
Сургученко В.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И.

CONTENTS

4 EDITORIAL

First russian national congress
«Transplantation and organ donation»

ORGAN TRANSPLANTATION

11 Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the donor resource and planning of the effective network of medical organizations (the Centers of Transplantation)
Gautier S.V., Khomyakov S.M.

25 Treatment optimization of kidney recipients with pre-transplant prolonged anuria
Kolsanov A. V., Kharitonov B. I., Bardovsky I. A.

32 Laparoscopic reconstruction of the urinary tract in patients with ureteral stricture after kidney transplantation
Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zolotarev G.M., Shevchenko O.N.

38 Blood concentrations of nitrite/nitrate (NOx), methemoglobin, lactate and their correlation in patients after lung transplantation during treatment with inhaled nitric oxide
Khubutiya M.Sh., Abakumov M.M., Klychnikova E.V., Tarabrin E.A., Tazina E.V., Godkov M.A., Romanov A.A., Kurilova O.A., Pervakova E.I., Tsurova D.Kh.

44/44* Infections in the Intensive Care Unit Following Liver Transplantation: Profile of a Single Center
Otan E., Usta S., Aydin C., Karakas S., Unal B., Mamedov R., Kayaalp C., Yilmaz S.

ARTIFICIAL ORGANS

49 The first domestic implantable axial flow pump: results of experimental studies in calves
Itkin G.P., Shemakin S.Ju., Shokhina E.G., Burcev V.I., Avramov P.V., Volkova E.A., Evljukhin D.V., Shmerko N.P., Mal'gichev V.A.

59 Principles of development mathematical model for researching of nonpulsatile flow pump and cardiac system
Bykov I.V., Itkin G.P.

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

66 Formation of tissue-engineered construct of cartilage *in vitro*
Surguchenko V.A., Ponomareva A.S., Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Skaletskij N.N., Sevastianov V.I.

* – перевод статьи на русский язык.

Использование МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции хронического фиброзирующего повреждения печени
Шагидулин М.Ю., Горкун А.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Башкина Л.В., Сабурина И.Н., Севастьянов В.И., Готье С.В.

Результаты интрамиокардиального введения моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью
Чернявский А.М., Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н., Кливер Е.Э.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца
Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Акопов Г.А., Корнер А.Я., Халилулин Т.А., Шевченко О.П., Невзоров А.М., Филатов И.А., Селищев С.В.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула
Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Людмилу Вячеславовну Белецкую
Поздравляем Моисея Львовича Семеновского

ИНФОРМАЦИЯ

Требования к публикациям

73 Using of MSC with different ontogenetic maturity for correction of chronic fibrosing liver damage
Shagidulin M.U., Gorkun A.A., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Iljinsky I.M., Mogeiko N.P., Bashkina L.V., Saburina I.N., Sevastjanov V.I., Gautier S.V.

83 Results of intramyocardial administration of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells in CHD patients with concomitant cardiac insufficiency
Chernyavsky A.M., Kliever E.N., Pokushalov E.A., Romanov A.B., Terekhov I.N., Kliever E.E.

CASE REPORTS

92 The first experience in clinical application of domestic circulatory support device on basis of implantable axial pump for two stage heart transplantation
Gautier S.V., Itkin G.P., Shemakin S.Yu., Saitgareev R.Sh., Poptsov V.N., Zakharevich V.M., Akopov G.A., Korner A.Ya., Khalilulin T.A., Shevchenko O.P., Nevzorov A.M., Filatov I.A., Selishev S.V.

LITERATURE REVIEW

102 Prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation-possible way to expand the donor pool
Tsoy D.L., Moysyuk Y.G.

ANNIVERSARY

115 Ludmila Viacheslavovna Beletskaya

117 Moisey Lvovich Semenovskiy

INFORMATION

119 Instructions to Authors

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ И ДОНОРСТВО ОРГАНОВ»



29–31 мая 2013 года в Москве состоялся Первый российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов»

29–31 мая 2013 года в Москве состоялся Первый российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов». Это первое в нашей стране событие такого масштаба, в фокусе которого – обсуждение всего комплекса ключевых вопросов трансплантологии и регенеративной медицины, имеющих не только научное и практическое, но и огромное социальное, общественное значение. Конгресс организован в соответствии с Планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2013 год, утвержденным приказом Минздрава России от 23 апреля 2013 года № 245.

В мероприятии приняли участие ведущие ученые, врачи, организаторы здравоохранения, главные внештатные специалисты-трансплантологи из большинства регионов России, российские и зарубежные специалисты в области клинической и экспериментальной трансплантологии, ректоры и представители Союза ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций, индустрии медицинской техники и фармакологических препаратов.

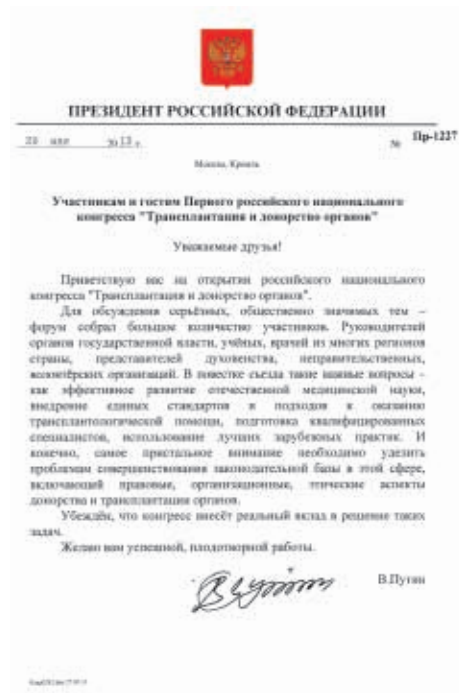
Открывая конгресс, председатель Российского трансплантологического общества академик РАМН С.В. Готье зачитал приветствие Президента РФ Владимира Владимировича Путина, в котором было отмечено, что для обсуждения серьезных, об-

щественно значимых тем форум собрал большое количество участников. Это – руководители органов государственной власти, ученые, врачи из многих регионов страны, представители духовенства, неправительственных, волонтерских организаций. В приветствии подчеркнуто, что самое пристальное внимание необходимо уделить проблемам совершенствования законодательной базы в сфере, включающей правовые, организационные, этические аспекты донорства и трансплантации органов; в повестке конгресса такие важные вопросы, как эффективное развитие отечественной медицинской науки, внедрение единых стандартов и подходов к оказанию трансплантологической помощи, подготовка квалифицированных специалистов, использование лучших зарубежных практик.

В адрес участников конгресса были зачитаны приветствия Председателя Совета Федерации Федерального Собрания РФ В.И. Матвиенко, Председателя Государственной думы С.Е. Нарышкина, министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой, руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей Г.Г. Онищенко, руководителя Федерального медико-биологического агентства России В.В. Уйбы. С приветственным словом выступили заместитель министра здравоохранения РФ А.В. Юрин, первый заместитель председателя Комитета Государственной думы по охране здоровья, академик РАМН



Открывая конгресс, председатель Российского трансплантологического общества академик РАМН С.В. Готье зачитал приветствие Президента РФ Владимира Владимировича Путина



Приветствие Президента РФ Владимира Владимировича Путина участникам и гостям Первого российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов»



В Центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова был доставлен огонь, зажженный от священного Благодатного огня в Новодевичьем монастыре

Н.Ф. Герасименко, заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения И.Ф. Серегина.

Первый российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов» имел яркое социальное звучание. К торжественному открытию конгресса по благословию митрополита Марка в

Центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова был доставлен огонь, зажженный от священного Благодатного огня в Новодевичьем монастыре, как символ духовности и поддержки Русской православной церковью усилий трансплантологов по спасению человеческих жизней.

Завершила церемонию открытия конгресса торжественная акция «Люди ради людей», безусловной эмоциональной и нравственной доминантой которой стало награждение за гуманизм и самопожертвование почетным знаком «Дарящему часть себя» родственных доноров почки и части печени, спасших таким образом жизнь своих близких.



Почетным знаком «Дарящему часть себя» награждены родственные доноры почки и части печени, спасшие жизнь своих близких

Обширная программа конгресса включала ряд конференций, каждая из которых представляла самостоятельный интерес и значение, а все вместе эти мероприятия позволили составить общую картину состояния, проблем и перспектив развития трансплантологии в нашей стране. Это IV Всероссийская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», 1-й Российский образовательный форум «Трансплантология и донорство органов в программах высшего и дополнительного профессионального образования», III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена», конференция «Регенеративная медицина и клеточные технологии», III Шумаковские чтения, лекции, круглые столы. В рамках конгресса прошло заседание профильной комиссии по трансплантологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; состоялось 2-е совещание рабочей группы первого многоцентрового научно-клинического исследования «БАЗАЛТ» (Биомаркеры в прогнозировании ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца), организованного Российским трансплантологическим обществом.

Насыщенная программа конгресса включала 47 научных докладов, представленных ведущими российскими и зарубежными учеными и клиницистами, в которых были затронуты вопросы, касающиеся состояния проблемы оказания трансплантологической помощи в регионах Российской Федерации; организационно-правовых, социальных

и этических аспектов донорства органов; состояния проблемы донорства и клинической трансплантации органов в регионах Российской Федерации; регенеративной медицины и клеточных технологий; «критических технологий» в современной медицине; систем вспомогательного кровообращения и искусственного сердца; образования и повышения квалификации врачей и ученых в области трансплантологии и регенеративной медицины.

С лекцией «Донорская служба: организационные аспекты» на конгрессе выступил медицинский советник по трансплантологии Всемирной организации здравоохранения Jose R. Nunez.



На конгрессе выступил медицинский советник по трансплантологии Всемирной организации здравоохранения Jose R. Nunez с лекцией «Донорская служба: организационные аспекты»

С лекциями также выступили профессор кафедры хирургических болезней факультета общей хирургии и трансплантации органов Римского католического университета Gabriele Sganga («Грибковые инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию») и руководитель отделения трансплантационной и клинической иммунологии клиники университета г. Тур Yvon Lebranchu («Выбор тактики индукционной терапии при трансплантации почки у реципиентов высокого риска»).

На конференции «Регенеративная медицина и клеточные технологии» были представлены доклады, посвященные наиболее современным, инновационным аспектам биомедицинской науки.

Все доклады, представленные на конгрессе, продемонстрировали высокую научную подготовленность участников. Делегаты конгресса выразили уверенность, что полученная ими новейшая научно-практическая информация, приобретенный профессиональный опыт будут способствовать разработке новых научных аспектов клинической и экспериментальной трансплантологии, смежных специальностей, увеличению объема, качества и улучшению организации трансплантологической помощи населению Российской Федерации.



Рабочие моменты конференции «Регенеративная медицина и клеточные технологии»



IV том фундаментального издания
«Трансплантология: итоги и перспективы»

Участники конгресса получили очередной, IV том фундаментального издания «Трансплантология: итоги и перспективы».

В IV томе ежегодного издания представлены аналитические материалы и документы, отражающие клинические и научные аспекты проблем трансплантологии и разработки искусственных органов в Российской Федерации по итогам 2012 года.

Приведены анализ клинических результатов трансплантации и донорства органов по данным V сообщения национального регистра Российского трансплантологического общества и экспертная оценка потребности населения РФ в медицинской помощи по трансплантации органов и донорского ресурса; сформулирована концепция развития сети медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере донорства и трансплантации органов.

Обзор научных достижений представлен в виде материалов отчетов о научно-исследовательских работах, авторефератов диссертаций, защищенных

в 2012 г. по специальности 14.01.24 «трансплантология и искусственные органы», а также библиографии работ отечественных ученых, опубликованных в 2012 г. за рубежом.

В дальнейших выпусках журнала мы продолжим публикацию наиболее значимых результатов научных исследований и уникальных клинических наблюдений, представленных на конгрессе. В настоящей статье более подробно освещены два мероприятия конгресса – впервые организованный образовательный форум «Трансплантология и донорство органов в программах высшего дополнительного профессионального образования» и традиционно проводимая конференция «Научные школы и новые имена».

Первый российский образовательный форум «Трансплантология и донорство органов в программах высшего и дополнительного профессионального образования»

30 мая состоялся Первый российский образовательный форум «Трансплантология и донорство органов в программах высшего и дополнительного профессионального образования».

Основная цель развития трансплантологии, определяющая основные направления кадровой политики, – повышение доступности качественной медицинской помощи методом трансплантации органов в соответствии с реальной потребностью населения и донорским ресурсом.

В РФ трансплантации трупных органов выполняются в 18 регионах 37 медицинскими организациями (т.н. центрами трансплантации), которые в совокупности ежегодно выполняют порядка 1300–1350 трансплантаций органов, в т. ч. почки – 1000, печени – 240, сердца – 130, поджелудочной железы – 20; осуществляют 400–450 изъятий трупных органов.



В рамках конгресса состоялся Первый российский образовательный форум
«Трансплантология и донорство органов в программах высшего
и дополнительного профессионального образования»

Стратегия развития предусматривает организацию донорства и трансплантации органов еще в 49–65 регионах, увеличение числа трансплантаций органов примерно в 10 раз, изъятий трупных органов до 3000–3500.

Очевидно, что каждый этап донорства и трансплантации органов должен быть обеспечен квалифицированными медицинскими кадрами. При этом возникают вопросы: каких специалистов требуется подготовить? По каким программам их обучать? В каких образовательных и научных учреждениях?

Обсуждались состояние и перспективы подготовки кадров в области трансплантологии, вопросы преподавания основ трансплантологии в рамках Федерального государственного образовательного стандарта третьего поколения на додипломном и постдипломном уровнях. С докладами выступили директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России, член-корр. РАМН И.В. Маев; зам. председателя Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор О.О. Янушевич; ректор РМАПО, академик РАМН Л.К. Мошетова. Доклад «Пятилетний опыт преподавания трансплантологии в 1-м МГМУ им. И.М. Сеченова» был представлен ректором университета, членом-корреспондентом РАМН П.В. Глыбочко и заведующим кафедрой трансплантологии и искусственных органов этого вуза, директором ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных

органов имени академика В.И. Шумакова», академиком РАМН С.В. Готье.

Дисциплина «трансплантология и донорство органов» по Федеральному государственному образовательному стандарту не входит в список обязательных и преподается лишь в нескольких ведущих вузах страны. Кроме того, в России, как и в большинстве стран мира, не существует отдельной медицинской специальности «трансплантология». Вместе с тем, развитие трансплантологической помощи в России, перспективы внедрения в клинику клеточных технологий и биоинженерии требуют подготовки высококвалифицированных медицинских кадров. Возникает вопрос: где и по каким программам их лучше готовить?

Наибольший опыт постдипломного обучения вопросам трансплантологии и органного донорства накоплен в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова Минздрава России. Кроме того, на базе ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова уже в течение пяти лет успешно функционирует кафедра «Трансплантология и искусственные органы» лечебного факультета 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, где обучаются студенты 6-го курса, а также студенческий научный кружок. В учебном центре осуществляется подготовка ординаторов и аспирантов, проводится повышение квалификации врачей-специалистов для их допуска к оказанию медицинской помощи по трансплантологии, регулярно организуются школы трансплантационных координаторов.

Своим опытом преподавания этой дисциплины поделились также представители Волгоградского государственного медуниверситета, Санкт-Петербургского государственного медуниверситета им. И.П. Павлова и Казанского государственного медуниверситета.

Елизавета Сидорова, выпускница, а ныне ординатор 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, поделилась с участниками Форума впечатлениями об изучении основ трансплантологии на кафедре трансплантологии и искусственных органов 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова и в студенческом научном кружке. Она выступила с докладом «Вопросы трансплантологии в медицинском вузе. Мнение выпускника».

Существующий уровень трансплантологии и искусственных органов в России и мире, а также перспективы дальнейшего развития обосновывают необходимость преподавания дисциплины «трансплантология и искусственные органы» в каждом медицинском вузе страны в рамках основного курса высшего профессионального образования, организации соответствующих кафедр.

По результатам работы форума его участники пришли к единодушному заключению о необходимости и важности развития преподавания трансплантологии как на уровне додипломного, так и последипломного образования.

III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена»

30 мая 2013 года в рамках Первого российского национального конгресса «Трансплантация и до-

норство органов» состоялась традиционно организуемая III Всероссийская конференция «Научные школы и новые имена». Лидеры научных школ, авторитетные ученые Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Волгограда, Самары представили аудитории и профессиональному сообществу своих учеников, после чего молодые ученые изложили результаты своих работ.

Профессор В.Н. Попцов представил молодого ученого в области анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России Е.А. Спирину, которая доложила результаты исследования, посвященного раннему периоду после трансплантации сердца.

В рамках конференции «Научные школы и новые имена» профессор М.А. Карпенко из Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург) представил молодого специалиста Д.А. Лалетина, доложившего результаты исследования по оптимизации терапии правожелудочковой недостаточности при операциях трансплантации сердца.

Профессор А.М. Чернявский из Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. ак. Е.Н. Мешалкина представил своего ученика Д.В. Лосика, выступившего с докладом «Клеточная терапия в лечении хронической сердечной недостаточности».

Главный врач Волгоградского областного нефрологического центра профессор Д.В. Перлин представил молодого ученого О.Н. Шевченко, которая доложила результаты исследования по ауто-



Открытие III Всероссийской конференции «Научные школы и новые имена»



Профессор В.Н. Попцов представил молодого ученого Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России Е.А. Спирину



Все молодые ученые, представившие доклады, были награждены почетными дипломами

трансплантации почки при протяженном травматическом повреждении мочеточника.

Профессор А.В. Колсанов из Самарского центра трансплантации органов и тканей представил молодого ученого В.В. Гребенникова, который доложил результаты исследований по вариантной анатомии кровоснабжения донорских почек при выполнении операций у асистолических доноров.

Профессор И.М. Ильинский представил сотрудника ФНЦТИО – О.Е. Ирышкина, доложившего предварительные результаты исследования клинико-морфологических отличий синдромальной и несиндромальной билиарной гипоплазии у детей – реципиентов донорской печени (ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова, Москва).

Представленные на сессии работы были направлены на решение разнообразных научных проблем – это и иммунные взаимоотношения трансплантата и реципиента, и сложнейшие хирургические аспекты трансплантации и др. Но все работы отличали общие качества, делавшие честь и участникам, и тем научным школам, которые их представили. Это высокий научный и профессиональный уровень, зрелость и ответственность выступающих, значимость полученных результатов для науки и практики. Все молодые ученые, представившие доклады, были награждены почетными дипломами.

В последний день конгресса 31 мая состоялась торжественная акция, посвященная Международному Дню защиты детей, в ходе которой прошел финал конкурса детских рисунков «Я живу. Ура!», нарисованных руками спасенных детей.

На территории Центра была открыта и освящена иереем храма во имя преподобного Серафима Саровского при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России уникальная художественная игровая площадка – «Уголок доктора Айболита».



Выставка детских рисунков в финале конкурса «Я живу. Ура!»



В последний день конгресса состоялась торжественная акция, посвященная Международному Дню защиты детей

Конгресс стал знаковым событием не только в профессиональной, научной, но также и в общественной жизни России, был широко освещен в средствах массовой информации.

ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ, ДОНОРСКОГО РЕСУРСА И ПЛАНИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (ЦЕНТРОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ)

Готье С.В.^{1, 3}, Хомяков С.М.^{2, 3}

¹ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. кафедрой – академик РАМН, профессор С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

² Лаборатория стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи (зав. лабораторией С.М. Хомяков) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, профессор С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Регистр по донорству и трансплантации органов ООТ «Российское трансплантологическое общество» (председатель – академик РАМН, профессор С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценить потребность населения РФ в трансплантации органов и донорский ресурс, предложить подход к планированию эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). **Материалы и методы.** Выполнены анализ и сравнение статистических данных о численности населения, числе пациентов, получающих диализ, о медицинской помощи по трансплантации органов в России и зарубежных странах. **Результаты.** Проведена оценка потребности населения РФ в трансплантации органов и донорского ресурса, предложен подход к планированию эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) и сценарии развития донорства и трансплантации органов в России. **Заключение.** Для того чтобы обеспечить население РФ медицинской помощью по трансплантации органов в соответствии с реальной потребностью и донорским ресурсом, в каждом субъекте РФ должно быть организовано посмертное донорство и трансплантация трупной почки. Трансплантацию экстраренальных органов целесообразно развивать на базе федеральных центров высокотехнологичной медицинской помощи с донорским обеспечением с территорий прилегающих регионов.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, потребность в трансплантации органов, донорский потенциал, лист ожидания, высокотехнологичная медицинская помощь, центры трансплантации, диализ, трансплантационная координация.

ASSESSMENT OF REQUIREMENT OF THE POPULATION IN THE ORGAN TRANSPLANTATION, THE DONOR RESOURCE AND PLANNING OF THE EFFECTIVE NETWORK OF THE MEDICAL ORGANIZATIONS (THE CENTERS OF TRANSPLANTATION)

Gautier S.V.^{1, 3}, Khomyakov S.M.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – korresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko). Department of Tansplantology and Artificial organs (Head – academician of RAMSci prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci prof. S.V. Gautier); Laboratory of Strategy and Monitoring of The Transplantology Development (Head laboratory S.M. Khomykov), Moscow, Russian Federation

³ All Russian Public Organization «Russian Transplant Society». National Registry (Head – academician of RAMSci S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Aim. To estimate the requirement of the population of the Russian Federation for an organ transplantation and donor resource, to offer approach to planning of an effective network of the medical organizations (the centers of transplantation). **Materials and methods.** The analysis and comparison of statistical data on population, number of the patients receiving a dialysis, data about medical care on an organ transplantation in Russia and foreign

countries is made. **Results.** On the basis of what the assessment of requirement of the population of the Russian Federation in an organ transplantation and donor resource is carried out, approach to planning of an effective network of the medical organizations (the centers of transplantation) and scenarios of development of organ donation and transplantation in Russia is offered. **Conclusion.** To provide the population of the Russian Federation with medical care on an organ transplantation according to real requirement and donor resource, in each region of the Russian Federation have to be organized deceased organ donation and transplantation of a cadaveric kidney. But the transplantation of extrarenal organs is better to develop in the federal centers of hi-tech medical care with donor providing from territories of adjacent regions.

Key words: organ donation, transplantation of the kidney, liver, heart, lung, pancreas, requirement for an organ transplantation, donor resource, waiting list, hi-tech medical care, center of transplantation, dialysis, transplant coordination.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение населения качественной и доступной медицинской помощью в виде трансплантации органов, в соответствии с реальной потребностью и с донорским ресурсом, создание для этого эффективной сети медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере донорства и трансплантации органов, является одной из составляющих концепции развития здравоохранения Российской Федерации.

В работе приводится экспертная оценка потребности населения РФ в медицинской помощи по трансплантации органов и донорского ресурса, на основании которой предлагается концепция развития сети медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере донорства и трансплантации органов.

ПОТРЕБНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Ежегодно в России выполняется 1300–1350 трансплантаций органов, в том числе около 1000 трансплантаций почки, 200–240 трансплантаций печени, 100–130 трансплантаций сердца [1–3].

Не вызывает сомнений, что реальная потребность в трансплантации органов значительно выше, но возникает вопрос: каким образом ее рассчитать и спрогнозировать динамику?

Трансплантация органов применяется для лечения целого ряда заболеваний внутренних органов: почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, тонкого кишечника (табл. 1).

Однако для оценки потребности в трансплантации органов статистические данные о заболеваемости населения (по кодам МКБ-Х) не могут быть использованы, так как трансплантация органов показана лишь на поздних стадиях заболеваний, предполагающих необратимое поражение органов с утратой их функций, код по МКБ-Х стадии заболеваний не учитывает.

Представление о числе пациентов, нуждающихся в трансплантации органов в РФ, можно получить по данным листов ожидания (табл. 2).

Очевидно, что потребность населения РФ в медицинской помощи по трансплантации органов не может быть меньше числа пациентов в листе ожидания на трансплантацию трупных органов медицинских организаций. Вместе с тем, число пациентов в листе ожидания центров трансплантации в значительной степени лимитировано их трансплантационной активностью и числом таких центров, а реальная потребность в трансплантации органов значительно выше.

Это становится очевидным при сравнении числа пациентов в листе ожидания центров трансплантации в России и в национальных листах ожидания других стран и численности населения (табл. 3).

Готье Сергей Владимирович – академик РАМН, профессор, директор ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Хомяков Сергей Михайлович* – к. м. н., помощник директора, зав. лабораторией стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи того же центра.

Для корреспонденции: Хомяков Сергей Михайлович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 (963) 644-96-31; 8 (903) 150-89-55. E-mail: khomyakov-s@rambler.ru

Gautier Sergey Vladimirovich – Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and Artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – korresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation; Chairman, All Russian Public Organization «Russian Transplant Society». *Khomyakov Sergey Mikhailovich* – cand. of med. sci., Head Laboratory of strategy and monitoring of development of the transplantology, Director assistant of the same center.

For correspondence: Khomyakov Sergey Mikhailovich. Address: 123182, Russia, Moscow, Schukinskaya, 1. Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs. Phone: 8 (963) 644-96-31; 8 (903) 150-89-55. E-mail: khomyakov-s@rambler.ru

Таблица 1

Показания к трансплантации органов (модели пациентов)

Вид трансплантации	Код МКБ-Х	Модель пациента
Трансплантация почки	N18.0; N04; T86.1	Терминальная стадия поражения почек. Врожденный нефротический синдром. Отмирание и отторжение трансплантата почки.
Трансплантация сердца	I42.0; I25.5; I25.3; I42.8; T86.2	Аневризма сердца. Ишемическая кардиомиопатия. Дилатационная кардиомиопатия. Кардиомиопатия. Другая рестриктивная кардиомиопатия. Другие кардиомиопатии. Отмирание и отторжение трансплантата сердца (сердечная недостаточность III, IV функционального класса (NYHA))
Трансплантация печени	K70.3; K74.3; K74.4; K74.5; K74.6; C22; Q44.2; Q44.5; Q44.6; Q44.7; E80.5; E74.0; T86.4; D13.4	Алкогольный цирроз печени. Первичный билиарный цирроз. Вторичный билиарный цирроз. Билиарный цирроз неуточненный. Другой и неуточненный цирроз печени. Доброкачественное новообразование печени (нерезектабельное). ЗНО печени и внутривенных протоков (нерезектабельные). Атрезия желчных протоков. Другие врожденные аномалии желчных протоков. Кистозная болезнь печени. Другие врожденные аномалии печени. Синдром Криглера–Найяра. Болезни накопления гликогена. Отмирание и отторжение трансплантата печени
Трансплантация поджелудочной железы	E10; T86.8; Q45.0	Инсулинзависимый сахарный диабет. Агенезия, аплазия и гипоплазия поджелудочной железы. Отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей (панкреатопривные состояния неонкологического генеза)
Трансплантация тонкой кишки	K52.8; K63.8; K91.2; Q41; T86.8	Другие уточненные неинфекционные гастроэнтериты и колиты. Другие уточненные болезни кишечника. Нарушение всасывания после хирургического вмешательства, не классифицированное в других рубриках. Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз тонкого кишечника. Отмирание и отторжение других пересаженных органов тканей (заболевания кишечника с энтеральной недостаточностью)
Трансплантация легких	J43.9; J84.1; J44.9; J47; J84; J98.4; E84.0; E84.9; I27.0; I28.9; T86.8	Эмфизема неуточненная. Интерстициальная легочная болезнь неуточненная. Хроническая обструктивная легочная болезнь неуточненная. Бронхоэктатическая болезнь (bronхоэктаз). Интерстициальная легочная болезнь неуточненная. Другие интерстициальные легочные болезни. Другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе. Другие поражения легкого. Кистозный фиброз с легочными проявлениями. Кистозный фиброз неуточненный. Первичная легочная гипертензия. Болезнь легочных сосудов неуточненная. Отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей (заболевания легких и бронхов с терминальной дыхательной недостаточностью)
Трансплантация сердечно-легочного комплекса	I27.0; I27.8; I27.9; I25.3; Q21.8; T86.3	Первичная легочная гипертензия. Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности. Легочно-сердечная недостаточность неуточненная. Другие врожденные аномалии сердечной перегородки (синдром Эйзенменгера). Отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата

По нашей оценке, реальная потребность в трансплантации органов в России составляет в год не менее 11 000 трансплантаций почки; 2000 – печени; 1100 – сердца (включая комплекс «сердце–легкие»); 800 – легких; 300 – поджелудочной железы.

Таким образом, данные о числе пациентов, состоящих в листе ожидания в РФ, не отражают реальной потребности в трансплантации органов и подходят лишь для краткосрочного планирования, например, для планирования ежегодного государственного задания по высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе для распределения государственного задания по регионам и центрам трансплантации. Однако они не учитывают скрытую (не выявленную) потребность в трансплантации органов и поэтому не подходят для целей средне- и долгосрочного планирования.

Более полное представление о числе пациентов, нуждающихся в трансплантации почки в России, дают данные о числе пациентов, состоящих на программном гемо- и перитонеальном диализе.

По данным Российского диализного общества, таких пациентов в стране в 2011 г. было порядка 22 000, в том числе около 6000 пациентов начали лечение в 2011 г. впервые (табл. 4).

Из многолетней практики трансплантаций почки установлено, что не менее половины пациентов на диализе не имеют медицинских противопоказаний к трансплантации почки. Как метод лечения трансплантация почки эффективнее, чем диализ, и с позиции клиники (выше качество и продолжительность жизни пациента), и с позиции экономики (стоимость лечения по совокупности затрат).

Таблица 2

Количество пациентов в листе ожидания в 2012 г.

Вид трансплантации	Общее число пациентов в листе ожидания в течение 2012 г.
Почка	3276
Печень	488
Сердце	339
Поджелудочная железа	110
Легкие	42
Комплекс «сердце–легкие»	11
Всего	4266

Примечание. Данные получены по результатам опроса центров трансплантации, проведенного под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и регистра Российского трансплантологического общества в феврале 2013 г.

Таблица 3

Листы ожидания в России и странах мира в 2011 г.

Вид трансплантации	Россия*	Франция	Германия	Италия	Испания	Великобритания	Турция	США	Бразилия
Население, млн	143,2	65,1	81,8	60,8	47,2	62,3	74,7	313,1	196,7
Почка	3276	12320	7873	8652	4493	7849	19912	86565	31 549
Печень	488	2462	2119	2272	2172	1330	2733	24 160	3167
Сердце + комплекс «сердце–легкие»	339 + 11	798	1039	1143	405	298	387	5675	265
Поджелудочная железа	110	240	282	306	263	525	193	964	103
Легкие	42	325	606	561	478	457	14	3773	194
Всего	4266	16 145	11 919	12 934	7811	10 459	23 239	121 137	35 278

Примечание. * – Данные для России представлены за 2012 г.; получены по результатам опроса центров трансплантации, проведенного под эгидой Профильной комиссии по трансплантологии Минздрава России и регистра Российского трансплантологического общества в феврале 2013 г.

Таким образом, потребность в трансплантации почки в РФ, рассчитанная по числу пациентов на диализе в 2011 г., может составить не менее 11 000 трансплантаций почки.

Уровень обеспеченности населения диализом в России (153,7 на 1 млн чел.) ниже, чем в других развитых странах (в США – 1283,5 на 1 млн, в Европейском союзе – 640,8 на 1 млн, в Японии – 2379,4 на 1 млн) и с увеличением числа диализных мест следует прогнозировать увеличение числа потенциальных реципиентов почки.

Например, при достижении в РФ обеспеченности населения диализом на уровне Европейского союза (650 на 1 млн населения) число потенциальных реципиентов почки увеличится с 11 000 до 46 500 (что вдвое меньше, чем в США).

Таким образом, 1300–1350 трансплантаций органов, ежегодно выполняемых в России, обеспечивает лишь 9,0–10% от реальной потребности населения. Это обуславливает актуальность проблемы и целесообразность реализации комплекса государственных мер по развитию органного донорства и трансплантации в стране в целом и в каждом регионе РФ в частности.

ДОНОРСКИЙ РЕСУРС

Основной (помимо экономического) лимитирующий фактор числа трансплантации органов – это ограниченный ресурс донорских органов. Дефицит донорских органов – проблема, актуальная во всем мире. Но если в странах Европы, США, Канады и др. дефицит обусловлен тем, что ресурс потенциальных доноров органов вырабатывается достаточно эффективно, но число нуждающихся пациентов объективно выше, то в России – ресурс потенциальных доноров органов используется неэффективно и далеко не реализован. В частности, трансплантация трупных органов (соответственно посмертное донорство органов) в России осуществляется лишь в 18 регионах (из 83), с населением 69,2 млн человек. На территории 65 регионов с населением 74 млн донорство и трансплантация органов не осуществляются.

Из всей совокупности умерших граждан к ресурсу посмертных доноров органов могут быть отнесены граждане в возрасте 18–60 лет, умершие в условиях отделения реанимации больницы, с изолированным поражением головного мозга травматического, сосудистого и иного генеза, не имеющие медицинских

Таблица 4

Расчетная потребность в трансплантации почки по числу пациентов, состоящих на программном гемо- и перитонеальном диализе

Численность населения РФ, федеральных округов, регионов (2011 г.)		Число пациентов на диализе (2011 г.)			Расчетное число пациентов на диализе на 1 млн чел.										Расчетное число потенциальных реципиентов почки									
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
		общ.	нов.	на 1 млн	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650
Российская Федерация	143,1	22064	5945	154,2	28611	35764	42917	50070	57223	64375	71528	78681	85834	92987	28611	35764	42917	50070	57223	64375	71528	78681	85834	92987
ЦФО	38,5	6013	1939	156,0	7708	9634	11561	13488	15415	17342	19269	21196	23123	25049	3854	4817	5781	6744	7708	8671	9634	10598	11561	12525
Белгородская обл.	1,5	184	52	119,8	307	384	461	538	614	691	768	845	922	998	154	192	230	269	307	346	384	422	461	499
Брянская обл.	1,3	103	16	81,5	253	316	379	443	506	569	632	695	759	822	126	158	190	221	253	284	316	348	379	411
Владимирская обл.	1,4	221	56	154,3	286	358	430	501	573	644	716	788	859	931	143	179	215	251	286	322	358	394	430	465
Воронежская обл.	2,3	190	86	81,5	466	583	699	816	933	1049	1166	1282	1399	1515	233	291	350	408	466	525	583	641	699	758
Ивановская обл.	1,1	104	35	98,7	211	264	316	369	422	474	527	580	632	685	105	132	158	184	211	237	264	290	316	343
Калужская обл.	1,0	100	35	99,2	202	252	302	353	403	454	504	555	605	655	101	126	151	176	202	227	252	277	302	328
Костромская обл.	0,7	79	18	119,4	132	165	199	232	265	298	331	364	397	430	66	83	99	116	132	149	165	182	199	215
Курская обл.	1,1	119	32	106,1	224	280	336	393	449	505	561	617	673	729	112	140	168	196	224	252	280	308	336	365
Липецкая обл.	1,2	223	66	191,3	233	291	350	408	466	525	583	641	700	758	117	146	175	204	233	262	291	321	350	379
Московская обл.	7,2	1177	280	163,5	1440	1800	2160	2520	2879	3239	3599	3959	4319	4679	720	900	1080	1260	1440	1620	1800	1980	2160	2340
Орловская обл.	0,8	124	23	158,7	156	195	234	273	313	352	391	430	469	508	78	98	117	137	156	176	195	215	234	254
Рязанская обл.	1,1	103	10	89,7	230	287	345	402	459	517	574	632	689	746	115	144	172	201	230	258	287	316	345	373
Смоленская обл.	1,0	137	39	139,7	196	245	294	343	392	441	490	539	588	637	98	123	147	172	196	221	245	270	294	319
Тамбовская обл.	1,1	66	31	61,0	217	271	325	379	433	487	541	595	650	704	108	135	162	189	217	244	271	298	325	352
Тверская обл.	1,3	169	42	125,9	268	336	403	470	537	604	671	738	805	872	134	168	201	235	268	302	336	369	403	436
Тульская обл.	1,5	111	22	71,9	309	386	463	541	618	695	772	849	927	1004	154	193	232	270	309	348	386	425	463	502
Ярославская обл.	1,3	220	43	173,1	254	318	381	445	508	572	636	699	763	826	127	159	191	222	254	286	318	350	381	413
г. Москва	11,6	2583	1053	222,4	2323	2903	3484	4065	4645	5226	5806	6387	6968	7548	1161	1452	1742	2032	2323	2613	2903	3194	3484	3774
СЗФО	13,7	2724	608	199,4	2732	3415	4098	4781	5464	6147	6830	7513	8196	8879	1366	1708	2049	2391	2732	3074	3415	3757	4098	4440
Республика Карелия	0,6	172	40	268,9	128	160	192	224	256	288	320	352	384	416	64	80	96	112	128	144	160	176	192	208
Республика Коми	0,9	144	34	161,8	178	222	267	311	356	400	445	489	534	578	89	111	133	156	178	200	222	245	267	289
Архангельская обл.	1,2	184	11	157,1	234	293	351	410	468	527	586	644	703	761	117	146	176	205	234	263	293	322	351	381
Ненецкий авт. округ	0,04	0	0	0,0	8	11	13	15	17	19	21	23	25	28	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14
Вологодская обл.	1,2	181	34	151,0	240	300	360	419	479	539	599	659	719	779	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
Калининградская обл.	0,9	111	36	117,2	189	237	284	331	379	426	473	521	568	615	95	118	142	166	189	213	237	260	284	308
Ленинградская обл.	1,7	222	54	128,0	347	433	520	607	694	780	867	954	1040	1127	173	217	260	303	347	390	433	477	520	564
Мурманская обл.	0,8	199	49	252,6	158	197	236	276	315	355	394	433	473	512	79	98	118	138	158	177	197	217	236	256
Новгородская обл.	0,6	61	16	96,9	126	157	189	220	252	283	315	346	378	409	63	79	94	110	126	142	157	173	189	205
Псковская обл.	0,7	79	22	118,5	133	167	200	233	267	300	333	367	400	434	67	83	100	117	133	150	167	183	200	217
г. Санкт-Петербург	5,0	1371	312	276,8	991	1238	1486	1734	1981	2229	2477	2724	2972	3220	495	619	743	867	991	1114	1238	1362	1486	1610
ЮФО	13,9	1850	413	133,2	2777	3471	4165	4859	5554	6248	6942	7636	8330	9025	1388	1736	2083	2430	2777	3124	3471	3818	4165	4512
Республика Адыгея	0,4	101	40	228,3	88	111	133	155	177	199	221	243	265	288	44	55	66	77	88	100	111	122	133	144
Республика Калмыкия	0,3	68	22	237,2	57	72	86	100	115	129	143	158	172	186	29	36	43	50	57	65	72	79	86	93
Краснодарский край	5,3	1195	174	226,1	1057	1321	1585	1850	2114	2378	2642	2906	3171	3435	528	661	793	925	1057	1189	1321	1453	1585	1717
Астраханская обл.	1,0	107	35	105,4	203	254	304	355	406	457	507	558	609	660	101	127	152	178	203	228	254	279	304	330
Волгоградская обл.	2,6	274	110	105,6	519	649	778	908	1038	1168	1297	1427	1557	1687	259	324	389	454	519	584	649	714	778	843
Ростовская обл.	4,3	105	32	24,6	852	1065	1278	1491	1704	1917	2130	2343	2556	2769	426	533	639	746	852	959	1065	1172	1278	1385
СКФО	9,5	1133	422	119,4	1899	2373	2848	3323	3797	4272	4746	5221	5696	6170	949	1187	1424	1661	1899	2136	2373	2611	2848	3085
Республика Дагестан	2,9	248	159	84,6	586	733	879	1026	1172	1319	1465	1612	1758	1905	293	366	440	513	586	659	733	806	879	952
Республика Ингушетия	0,4	72	20	167,2	86	108	129	151	172	194	215	237	258	280	43	54	65	75	86	97	108	118	129	140
Кабардино-Балкарская Республика	0,9	136	68	158,3	172	215	258	301	344	387	430	472	515	558	86	107	129	150	172	193	215	236	258	279
Карачаево-Черкесская Республика	0,5	119	20	250,7	95	119	142	166	190	214	237	261	285	309	47	59	71	83	95	107	119	131	142	154

Окончание таблицы 4

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
Республика Северная Осетия – Алания	0,7	83	22	117,1	142	177	213	248	284	319	355	390	425	461	71	89	106	124	142	160	177	195	213	230
Чеченская Республика	1,3	149	43	114,4	260	326	391	456	521	586	651	716	781	846	130	163	195	228	260	293	326	358	391	423
Ставропольский край	2,8	326	90	117,0	557	697	836	975	1115	1254	1394	1533	1672	1812	279	348	418	488	557	627	697	766	836	906
ПФО	29,8	4823	1078	161,8	5962	7453	8943	10434	11925	13415	14906	16396	17887	19377	2981	3726	4472	5217	5962	6708	7453	8198	8943	9689
Республика Башкортостан	4,1	502	111	123,5	813	1016	1219	1422	1626	1829	2032	2235	2439	2642	406	508	610	711	813	914	1016	1118	1219	1321
Республика Марий Эл	0,7	84	21	121,3	138	173	208	242	277	312	346	381	415	450	69	87	104	121	138	156	173	190	208	225
Республика Мордовия	0,8	113	46	136,9	165	206	248	289	330	371	413	454	495	537	83	103	124	144	165	186	206	227	248	268
Республика Татарстан	3,8	873	136	229,5	761	951	1141	1331	1521	1711	1902	2092	2282	2472	380	475	570	666	761	856	951	1046	1141	1236
Удмуртская Республика	1,5	241	38	158,8	304	380	455	531	607	683	759	835	911	987	152	190	228	266	304	342	380	417	455	493
Чувашская Республика	1,2	107	22	85,8	249	312	374	436	499	561	624	686	748	811	125	156	187	218	249	281	312	343	374	405
Пермский край	2,6	380	62	144,4	526	658	789	921	1052	1184	1316	1447	1579	1710	263	329	395	460	526	592	658	724	789	855
Кировская обл.	1,3	142	24	106,9	266	332	398	465	531	598	664	730	797	863	133	166	199	232	266	299	332	365	398	432
Нижегородская обл.	3,3	605	180	183,5	659	824	989	1154	1319	1484	1648	1813	1978	2143	330	412	495	577	659	742	824	907	989	1072
Оренбургская обл.	2,0	385	79	190,2	405	506	607	708	809	911	1012	1113	1214	1315	202	253	304	354	405	455	506	557	607	658
Пензенская обл.	1,4	124	24	90,1	275	344	413	482	551	619	688	757	826	895	138	172	206	241	275	310	344	379	413	447
Самарская обл.	3,2	614	167	191,0	643	804	964	1125	1286	1446	1607	1768	1928	2089	321	402	482	562	643	723	804	884	964	1045
Саратовская обл.	2,5	277	85	110,4	502	627	753	878	1004	1129	1254	1380	1505	1631	251	314	376	439	502	564	627	690	753	815
Ульяновская обл.	1,3	376	83	293,3	256	321	385	449	513	577	641	705	769	833	128	160	192	224	256	288	321	353	385	417
УФО	12,1	2159	520	177,8	2429	3036	3643	4250	4857	5465	6072	6679	7286	7893	1214	1518	1822	2125	2429	2732	3036	3339	3643	3947
Курганская обл.	0,9	99	53	110,5	179	224	269	314	359	403	448	493	538	583	90	112	134	157	179	202	224	246	269	291
Свердловская обл.	4,3	847	205	196,6	862	1077	1292	1508	1723	1938	2154	2369	2585	2800	431	538	646	754	862	969	1077	1185	1292	1400
Тюменская обл.	1,4	168	8	123,4	272	340	408	477	545	613	681	749	817	885	136	170	204	238	272	306	340	374	408	443
Ханты-Мансийский авт. округ – Югра	1,6	337	79	215,9	312	390	468	546	624	703	781	859	937	1015	156	195	234	273	312	351	390	429	468	507
Ямало-Ненецкий авт. округ	0,5	56	22	104,4	107	134	161	188	215	241	268	295	322	349	54	67	80	94	107	121	134	148	161	174
Челябинская обл.	3,5	652	153	187,3	696	870	1044	1218	1392	1566	1740	1914	2088	2262	348	435	522	609	696	783	870	957	1044	1131
СФО	19,3	2553	722	132,5	3852	4815	5778	6741	7704	8667	9630	10594	11557	12520	1926	2408	2889	3371	3852	4334	4815	5297	5778	6260
Республика Алтай	0,2	31	1	148,7	42	52	63	73	83	94	104	115	125	135	21	26	31	36	42	47	52	57	63	68
Республика Бурятия	1,0	209	65	215,2	194	243	291	340	389	437	486	534	583	631	97	121	146	170	194	219	243	267	291	316
Республика Тыва	0,3	50	6	161,6	62	77	93	108	124	139	155	170	186	201	31	39	46	54	62	70	77	85	93	101
Республика Хакасия	0,5	39	5	73,3	106	133	160	186	213	239	266	293	319	346	53	67	80	93	106	120	133	146	160	173
Алтайский край	2,4	217	31	90,1	481	602	722	843	963	1083	1204	1324	1444	1565	241	301	361	421	481	542	602	662	722	782
Забайкальский край	1,1	214	32	194,7	220	275	330	385	440	495	550	605	660	715	110	137	165	192	220	247	275	302	330	357
Красноярский край	2,8	313	118	110,3	568	710	852	993	1135	1277	1419	1561	1703	1845	284	355	426	497	568	639	710	781	852	922
Иркутская обл.	2,4	368	125	151,8	485	606	727	849	970	1091	1212	1333	1455	1576	242	303	364	424	485	545	606	667	727	788
Кемеровская обл.	2,8	220	47	80,0	550	688	825	963	1100	1238	1375	1513	1650	1788	275	344	413	481	550	619	688	756	825	894
Новосибирская обл.	2,7	325	102	121,0	537	672	806	940	1075	1209	1343	1478	1612	1746	269	336	403	470	537	605	672	739	806	873
Омская обл.	2,0	385	152	195,0	395	494	592	691	790	889	987	1086	1185	1284	197	247	296	346	395	444	494	543	592	642
Томская обл.	1,1	182	38	172,1	212	264	317	370	423	476	529	582	635	688	106	132	159	185	212	238	264	291	317	344
ДФО	6,3	809	243	129,1	1253	1566	1880	2193	2506	2820	3133	3446	3759	4073	627	783	940	1097	1253	1410	1566	1723	1880	2036
Республика Саха (Якутия)	1,0	166	70	173,7	191	239	287	335	382	430	478	526	574	621	96	119	143	167	191	215	239	263	287	311
Камчатский край	0,3	44	8	137,4	64	80	96	112	128	144	160	176	192	208	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104
Приморский край	2,0	134	48	68,7	390	488	585	683	780	878	975	1073	1170	1268	195	244	293	341	390	439	488	536	585	634
Хабаровский край	1,3	271	64	201,9	268	336	403	470	537	604	671	738	805	873	134	168	201	235	268	302	336	369	403	436
Амурская обл.	0,8	97	27	118,1	164	205	246	288	329	370	411	452	493	534	82	103	123	144	164	185	205	226	246	267
Магаданская обл.	0,2	12	0	77,7	31	39	46	54	62	70	77	85	93	100	15	19	23	27	31	35	39	42	46	50
Сахалинская обл.	0,5	37	15	74,7	99	124	149	173	198	223	248	272	297	322	50	62	74	87	99	111	124	136	149	161
Еврейская авт. обл.	0,2	48	11	275,2	35	44	52	61	70	78	87	96	105	113	17	22	26	31	35	39	44	48	52	57
Чукотский авт. округ	0,1	0	0	0,0	10	13	15	18	20	23	25	28	31	33	5	6	8	9	10	11	13	14	15	17

противопоказаний к посмертному донорству органов (инфекционные, онкологические заболевания). Для справки, по данным Росстата в РФ в 2011 г. смертность в результате ДТП составила 29 342.

На основании данных о числе эффективных доноров в 2010–2012 гг. (412–487) в регионах страны, где выполняются трансплантации трупных органов, можно рассчитать соответствующий показатель на 1 млн населения указанных территорий (всего 18 регионов с населением 69,2 млн). Этот показатель составляет 6–7 доноров на 1 млн населения и в зависимости от конкретного региона широко варьирует от 0,5 до 10,0 на 1 млн населения. Исходя из этого, число посмертных доноров органов в регионах РФ, в которых трансплантация трупных органов до настоящего времени не осуществлялась (всего 65 регионов с населением 74 млн), в существующих условиях также может составить примерно 6–7 на 1 млн населения.

Мировой опыт показывает, что развитие трансплантационной координации, целевое финансирование донорского обеспечения и другие государственные меры стимулирующего характера способствуют распространению практики посмертного донорства органов. Опыт зарубежных стран доказывает возможность достижения уровня реализации донорского ресурса в 20,0–35,0 посмертных доноров на 1 млн населения, например, во Франции – 25,0; Италии – 21,8; Португалии – 28,1; Испании – 35,3; США 26,0 [4].

При планировании развития органного донорства следует учитывать показатель эффективности использования донорских органов – среднее число донорских органов, пересаженных от одного донора. В 2012 г. этот показатель в РФ был равен 2,5, для сравнения – в США он составляет 4,0–4,2.

На основании данных о численности населения РФ по всем регионам, была рассчитана таблица донорского потенциала регионов РФ (табл. 5).

Из таблицы следует, что первичным фактором, определяющим ресурс донорства территории, является численность ее населения. Все прочие факторы (смертность от ЧМТ, ОНМК, число реанимационных коек, трансплантационная координация) могут влиять на показатель донорской активности в сторону его увеличения или уменьшения. От уровня донорской активности (числа эффективных доноров) рассчитывается потенциальное количество донорских органов для трансплантации (по среднему количеству органов от одного эффективного донора). Отличие показателя 2,0 (только почки) в сторону увеличения – это число других органов, требующих пересадки (печень, сердце, поджелудочная железа, легкие).

Таблица донорского потенциала регионов РФ может быть использована для определения целевых

показателей кратко-, средне- и долгосрочного развития, а также для группировки регионов по перспективности развития трансплантации органов на их территории.

ПЛАНИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ (ЦЕНТРОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ)

Число центров трансплантации должно быть достаточным для выполнения целевого числа трансплантаций органов (в соответствии с потребностью населения и донорским ресурсом). Распределение центров по территории должно осуществляться таким образом, чтобы обеспечить приемлемую доступность медицинской помощи для всего населения страны.

Считаем, что по общему правилу в каждом субъекте РФ должен работать хотя бы один центр, способный выполнять трансплантацию почки, так как в каждом регионе имеется выявленная потребность в трансплантации почки (пациенты на диализе) и донорский ресурс. Такие центры трансплантации почки целесообразно открывать на базе многопрофильных стационаров регионального уровня (областные, краевые, республиканские больницы) или федеральных центров высокотехнологичной медицинской помощи.

Организация в регионах выполнения трансплантации трупной почки позволит территориально приблизить данный вид медицинской помощи к нуждающимся пациентам, решить проблему вынужденного переезда пациентов для выполнения трансплантации почки в другие регионы страны, затрат на проживание, получение диализа в период ожидания подходящего трансплантата почки (по срокам – год и более). Кроме того, требовать от регионов участия в донорских программах, если в них не организована трансплантация трупных органов (почки), представляется бесперспективным.

Трансплантация экстраренальных органов имеет ряд особенностей – пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, сердца, легких и др., даже в их совокупности значительно меньше, чем пациентов, нуждающихся в трансплантации почки. Если пациент с хронической почечной недостаточностью привязан к амбулаторному диализу, то пациент с сердечной, печеночной или дыхательной недостаточностью нуждаются в лечении в условиях профильного отделения стационара, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В связи с этим нецелесообразно создавать центры трансплантации экстраренальных органов в каждом регионе. В первую очередь, выполнение высокотехнологичных операций такого рода может быть сосредоточено в ведущих федеральных центрах (научных и высокотехнологичной медицинской помощи); и

Таблица 5

**Расчетный потенциал посмертного органного донорства
в Российской Федерации**

Численность населения РФ, федеральных округов, регионов (2011 г.)	Расчетное число доноров				Число органов (7,5 д. на 1 млн)					Число органов (15 д. на 1 млн)					Число органов (25 д. на 1 млн)				
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
		7,5	15	25	2	2,5	3	3,5	4	2	2,5	3	3,5	4	2	2,5	3	3,5	4
Российская Федерация	143,1	1073	2146	3576	2146	2682	3219	3755	4292	4292	5365	6438	7510	8583	7153	8941	10729	12517	14306
ЦФО	38,5	289	578	963	578	723	867	1012	1156	1156	1445	1734	2023	2312	1927	2409	2890	3372	3854
Белгородская обл.	1,5	12	23	38	23	29	35	40	46	46	58	69	81	92	77	96	115	134	154
Брянская обл.	1,3	9	19	32	19	24	28	33	38	38	47	57	66	76	63	79	95	111	126
Владимирская обл.	1,4	11	21	36	21	27	32	38	43	43	54	64	75	86	72	89	107	125	143
Воронежская обл.	2,3	17	35	58	35	44	52	61	70	70	87	105	122	140	117	146	175	204	233
Ивановская обл.	1,1	8	16	26	16	20	24	28	32	32	40	47	55	63	53	66	79	92	105
Калужская обл.	1,0	8	15	25	15	19	23	26	30	30	38	45	53	60	50	63	76	88	101
Костромская обл.	0,7	5	10	17	10	12	15	17	20	20	25	30	35	40	33	41	50	58	66
Курская обл.	1,1	8	17	28	17	21	25	29	34	34	42	50	59	67	56	70	84	98	112
Липецкая обл.	1,2	9	17	29	17	22	26	31	35	35	44	52	61	70	58	73	87	102	117
Московская обл.	7,2	54	108	180	108	135	162	189	216	216	270	324	378	432	360	450	540	630	720
Орловская обл.	0,8	6	12	20	12	15	18	21	23	23	29	35	41	47	39	49	59	68	78
Рязанская обл.	1,1	9	17	29	17	22	26	30	34	34	43	52	60	69	57	72	86	100	115
Смоленская обл.	1,0	7	15	25	15	18	22	26	29	29	37	44	51	59	49	61	74	86	98
Тамбовская обл.	1,1	8	16	27	16	20	24	28	32	32	41	49	57	65	54	68	81	95	108
Тверская обл.	1,3	10	20	34	20	25	30	35	40	40	50	60	70	81	67	84	101	117	134
Тульская обл.	1,5	12	23	39	23	29	35	41	46	46	58	70	81	93	77	97	116	135	154
Ярославская обл.	1,3	10	19	32	19	24	29	33	38	38	48	57	67	76	64	79	95	111	127
г. Москва	11,6	87	174	290	174	218	261	305	348	348	435	523	610	697	581	726	871	1016	1161
СЗФО	13,7	102	205	342	205	256	307	359	410	410	512	615	717	820	683	854	1025	1195	1366
Республика Карелия	0,6	5	10	16	10	12	14	17	19	19	24	29	34	38	32	40	48	56	64
Республика Коми	0,9	7	13	22	13	17	20	23	27	27	33	40	47	53	44	56	67	78	89
Архангельская обл.	1,2	9	18	29	18	22	26	31	35	35	44	53	61	70	59	73	88	102	117
Ненецкий автономный округ	0,04	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	4
Вологодская обл.	1,2	9	18	30	18	22	27	31	36	36	45	54	63	72	60	75	90	105	120
Калининградская обл.	0,9	7	14	24	14	18	21	25	28	28	36	43	50	57	47	59	71	83	95
Ленинградская обл.	1,7	13	26	43	26	33	39	46	52	52	65	78	91	104	87	108	130	152	173
Мурманская обл.	0,8	6	12	20	12	15	18	21	24	24	30	35	41	47	39	49	59	69	79
Новгородская обл.	0,6	5	9	16	9	12	14	17	19	19	24	28	33	38	31	39	47	55	63
Псковская обл.	0,7	5	10	17	10	13	15	18	20	20	25	30	35	40	33	42	50	58	67
г. Санкт-Петербург	5,0	37	74	124	74	93	111	130	149	149	186	223	260	297	248	310	371	433	495
ЮФО	13,9	104	208	347	208	260	312	364	417	417	521	625	729	833	694	868	1041	1215	1388
Республика Адыгея	0,4	3	7	11	7	8	10	12	13	13	17	20	23	27	22	28	33	39	44
Республика Калмыкия	0,3	2	4	7	4	5	6	8	9	9	11	13	15	17	14	18	22	25	29
Краснодарский край	5,3	40	79	132	79	99	119	139	159	159	198	238	277	317	264	330	396	462	528
Астраханская обл.	1,0	8	15	25	15	19	23	27	30	30	38	46	53	61	51	63	76	89	101
Волгоградская обл.	2,6	19	39	65	39	49	58	68	78	78	97	117	136	156	130	162	195	227	259
Ростовская обл.	4,3	32	64	107	64	80	96	112	128	128	160	192	224	256	213	266	320	373	426
СФО	9,5	71	142	237	142	178	214	249	285	285	356	427	498	570	475	593	712	831	949
Республика Дагестан	2,9	22	44	73	44	55	66	77	88	88	110	132	154	176	147	183	220	256	293
Республика Ингушетия	0,4	3	6	11	6	8	10	11	13	13	16	19	23	26	22	27	32	38	43
Кабардино-Балкарская Республика	0,9	6	13	21	13	16	19	23	26	26	32	39	45	52	43	54	64	75	86
Карачаево-Черкесская Республика	0,5	4	7	12	7	9	11	12	14	14	18	21	25	28	24	30	36	42	47
Республика Северная Осетия – Алания	0,7	5	11	18	11	13	16	19	21	21	27	32	37	43	35	44	53	62	71
Чеченская Республика	1,3	10	20	33	20	24	29	34	39	39	49	59	68	78	65	81	98	114	130
Ставропольский край	2,8	21	42	70	42	52	63	73	84	84	105	125	146	167	139	174	209	244	279
ПФО	29,8	224	447	745	447	559	671	783	894	894	1118	1342	1565	1789	1491	1863	2236	2609	2981
Республика Башкортостан	4,1	30	61	102	61	76	91	107	122	122	152	183	213	244	203	254	305	356	406
Республика Марий Эл	0,7	5	10	17	10	13	16	18	21	21	26	31	36	42	35	43	52	61	69
Республика Мордовия	0,8	6	12	21	12	15	19	22	25	25	31	37	43	50	41	52	62	72	83
Республика Татарстан	3,8	29	57	95	57	71	86	100	114	114	143	171	200	228	190	238	285	333	380
Удмуртская Республика	1,5	11	23	38	23	28	34	40	46	46	57	68	80	91	76	95	114	133	152
Чувашская Республика	1,2	9	19	31	19	23	28	33	37	37	47	56	65	75	62	78	94	109	125
Пермский край	2,6	20	39	66	39	49	59	69	79	79	99	118	138	158	132	164	197	230	263

Окончание таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Кировская обл.	1,3	10	20	33	20	25	30	35	40	40	50	60	70	80	66	83	100	116	133
Нижегородская обл.	3,3	25	49	82	49	62	74	87	99	99	124	148	173	198	165	206	247	288	330
Оренбургская обл.	2,0	15	30	51	30	38	46	53	61	61	76	91	106	121	101	126	152	177	202
Пензенская обл.	1,4	10	21	34	21	26	31	36	41	41	52	62	72	83	69	86	103	120	138
Самарская обл.	3,2	24	48	80	48	60	72	84	96	96	121	145	169	193	161	201	241	281	321
Саратовская обл.	2,5	19	38	63	38	47	56	66	75	75	94	113	132	151	125	157	188	220	251
Ульяновская обл.	1,3	10	19	32	19	24	29	34	38	38	48	58	67	77	64	80	96	112	128
УФО	12,1	91	182	304	182	228	273	319	364	364	455	546	638	729	607	759	911	1063	1214
Курганская обл.	0,9	7	13	22	13	17	20	24	27	27	34	40	47	54	45	56	67	78	90
Свердловская обл.	4,3	32	65	108	65	81	97	113	129	129	162	194	226	258	215	269	323	377	431
Тюменская обл.	1,4	10	20	34	20	26	31	36	41	41	51	61	71	82	68	85	102	119	136
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1,6	12	23	39	23	29	35	41	47	47	59	70	82	94	78	98	117	137	156
Ямало-Ненецкий автономный округ	0,5	4	8	13	8	10	12	14	16	16	20	24	28	32	27	34	40	47	54
Челябинская обл.	3,5	26	52	87	52	65	78	91	104	104	131	157	183	209	174	218	261	305	348
СФО	19,3	144	289	482	289	361	433	506	578	578	722	867	1011	1156	963	1204	1445	1685	1926
Республика Алтай	0,2	2	3	5	3	4	5	5	6	6	8	9	11	13	10	13	16	18	21
Республика Бурятия	1,0	7	15	24	15	18	22	25	29	29	36	44	51	58	49	61	73	85	97
Республика Тыва	0,3	2	5	8	5	6	7	8	9	9	12	14	16	19	15	19	23	27	31
Республика Хакасия	0,5	4	8	13	8	10	12	14	16	16	20	24	28	32	27	33	40	47	53
Алтайский край	2,4	18	36	60	36	45	54	63	72	72	90	108	126	144	120	150	181	211	241
Забайкальский край	1,1	8	16	27	16	21	25	29	33	33	41	49	58	66	55	69	82	96	110
Красноярский край	2,8	21	43	71	43	53	64	75	85	85	106	128	149	170	142	177	213	248	284
Иркутская обл.	2,4	18	36	61	36	45	55	64	73	73	91	109	127	145	121	152	182	212	242
Кемеровская обл.	2,8	21	41	69	41	52	62	72	83	83	103	124	144	165	138	172	206	241	275
Новосибирская обл.	2,7	20	40	67	40	50	60	71	81	81	101	121	141	161	134	168	202	235	269
Омская обл.	2,0	15	30	49	30	37	44	52	59	59	74	89	104	118	99	123	148	173	197
Томская обл.	1,1	8	16	26	16	20	24	28	32	32	40	48	56	63	53	66	79	93	106
ДФО	6,3	47	94	157	94	117	141	164	188	188	235	282	329	376	313	392	470	548	627
Республика Саха (Якутия)	1,0	7	14	24	14	18	22	25	29	29	36	43	50	57	48	60	72	84	96
Камчатский край	0,3	2	5	8	5	6	7	8	10	10	12	14	17	19	16	20	24	28	32
Приморский край	2,0	15	29	49	29	37	44	51	59	59	73	88	102	117	98	122	146	171	195
Хабаровский край	1,3	10	20	34	20	25	30	35	40	40	50	60	70	81	67	84	101	117	134
Амурская обл.	0,8	6	12	21	12	15	18	22	25	25	31	37	43	49	41	51	62	72	82
Магаданская обл.	0,2	1	2	4	2	3	3	4	5	5	6	7	8	9	8	10	12	14	15
Сахалинская обл.	0,5	4	7	12	7	9	11	13	15	15	19	22	26	30	25	31	37	43	50
Еврейская автономная обл.	0,2	1	3	4	3	3	4	5	5	5	7	8	9	10	9	11	13	15	17
Чукотский автономный округ	0,1	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	5

дополнительно (по инициативе органов здравоохранения субъектов РФ) – в ведущих медицинских центрах регионального уровня. Донорское обеспечение таких центров должно будет осуществляться с территорий нескольких прилегающих регионов.

Такая организация позволит выполнять экстра-ренальные трансплантации в ведущих медицинских организациях, обладающих современной материально-технической базой, высококвалифицированными медицинскими кадрами, со стабильным федеральным финансированием; рационально распределить потоки пациентов, нуждающихся в трансплантации экстра-ренальных органов, по федеральным округам.

По общему правилу каждый регион должен участвовать в донорских программах. Согласно принципам координации органного донорства, выявление потенциальных доноров осуществляется в условиях отделения реанимации больниц, поэтому при планировании следует учитывать число реанимационных

коек. Известно, что больницы, участвующие в донорских программах, в среднем выявляют по 1 по-смертному донору в расчете на 1 койку реанимационного отделения в год. По нашей оценке с учетом данных Росстата о коечном фонде РФ, число реанимационных коек, которые могут быть задействованы в работе по выявлению потенциальных доноров, составляет 20 000–25 000; больницы должны быть рационально распределены по всем регионам РФ.

Принимая во внимание разный уровень развития здравоохранения в регионах РФ, разную потребность в трансплантации органов и различный донорский потенциал, предлагается все регионы сгруппировать по критерию перспективности их развития. Для каждой группы могут быть установлены свои целевые показатели и сроки.

Как вариант, была выполнена группировка регионов по перспективности развития донорства и трансплантации органов в зависимости от численности населения (табл. 6, рис. 1).

Таблица 6

Группы регионов РФ по перспективности развития в них донорства и трансплантации органов (от численности населения)

Регионы РФ, региональные центры	Код	Численность насел. (млн)	Критерий группировки		
			7,5 д. на 1 млн	число почек	
ЦФО					
1	Белгородская область (Белгород)	34	1,5	11,5	23
2	Воронежская область (Воронеж)	39	2,3	17,5	35
3	Московская область (Москва)	52	7,2	54,0	108
4	г. Москва (Москва)	77	11,6	87,1	174
6	Владимирская область (Владимир)	36	1,4	10,7	21
7	Тверская область (Тверь)	70	1,3	10,1	20
8	Тульская область (Тула)	72	1,5	11,6	23
9	Ярославская область (Ярославль)	76	1,3	9,5	19
5	Брянская область (Брянск)	35	1,3	9,5	19
10	Ивановская область (Иваново)	40	1,1	7,9	16
11	Калужская область (Калуга)	43	1,0	7,6	15
12	Курская область (Курск)	48	1,1	8,4	17
13	Липецкая область (Липецк)	50	1,2	8,7	17
14	Рязанская область (Рязань)	63	1,1	8,6	17
15	Смоленская область (Смоленск)	68	1,0	7,4	15
16	Тамбовская область (Тамбов)	69	1,1	8,1	16
17	Костромская область (Кострома)	46	0,7	5,0	10
18	Орловская область (Орел)	59	0,8	5,9	12
СЗФО					
1	Ленинградская область (Санкт-Петербург)	49	1,7	13,0	26
2	г. Санкт-Петербург (Санкт-Петербург)	78	5,0	37,1	74
3	Архангельская область (Архангельск)	32	1,2	8,8	18
4	Вологодская область (Вологда)	38	1,2	9,0	18
5	Калининградская область (Калининград)	42	0,9	7,1	14
6	Республика Коми (Сыктывкар)	11	0,9	6,7	13
7	Мурманская область (Мурманск)	53	0,8	5,9	12
8	Псковская область (Псков)	61	0,7	5,0	10
9	Республика Карелия (Петрозаводск)	10	0,6	4,8	10
10	Новгородская область (Новгород)	55	0,6	4,7	9
11	Ненецкий автономный округ (Нарьян-Мар)	80	0,04	0,3	1
ЮФО					
1	Краснодарский край (Краснодар)	25	5,3	39,6	79
2	Волгоградская область (Волгоград)	37	2,6	19,5	39
3	Ростовская область (Ростов-на-Дону)	62	4,3	32,0	64
4	Астраханская область (Астрахань)	33	1,0	7,6	15
5	Республика Адыгея (Майкоп)	1	0,4	3,3	7
6	Республика Калмыкия (Элиста)	8	0,3	2,2	4
СКФО					
1	Республика Дагестан (Махачкала)	5	2,9	22,0	44
2	Ставропольский край (Ставрополь)	29	2,8	20,9	42
3	Чеченская Республика (Грозный)	20	1,3	9,8	20
4	Кабардино-Балкарская Республика (Нальчик)	7	0,9	6,4	13
5	Республика Северная Осетия – Алания (Владикавказ)	15	0,7	5,3	11
6	Республика Ингушетия (Магас)	6	0,4	3,2	6
7	Карачаево-Черкесская Республика (Черкесск)	9	0,5	3,6	7

Регионы РФ, региональные центры	Код	Численность насел. (млн)	Критерий группировки		
			7,5 д. на 1 млн	число почек	
ПФО					
1	Республика Башкортостан (Уфа)	3	4,1	30,5	61
2	Республика Татарстан (Казань)	16	3,8	28,5	57
3	Нижегородская область (Н. Новгород)	54	3,3	24,7	49
4	Самарская область (Самара)	64	3,2	24,1	48
5	Удмуртская Республика (Ижевск)	18	1,5	11,4	23
6	Пермский край (Пермь)	27	2,6	19,7	39
7	Кировская область (Киров)	45	1,3	10,0	20
8	Оренбургская область (Оренбург)	58	2,0	15,2	30
9	Пензенская область (Пенза)	60	1,4	10,3	21
10	Саратовская область (Саратов)	65	2,5	18,8	38
11	Ульяновская область (Ульяновск)	74	1,3	9,6	19
12	Чувашская Республика (Чебоксары)	21	1,2	9,4	19
13	Республика Марий Эл (Йошкар-Ола)	12	0,7	5,2	10
14	Республика Мордовия (Саранск)	13	0,8	6,2	12
УФО					
1	Свердловская область (Екатеринбург)	67	4,3	32,3	65
2	Челябинская область (Челябинск)	75	3,5	26,1	52
3	Тюменская область (Тюмень)	73	1,4	10,2	20
4	Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (Ханты-Мансийск)	81	1,6	11,7	23
5	Курганская область (Курган)	47	0,9	6,8	14
6	Ямало-Ненецкий автономный округ (Салехард)	83	0,5	4,0	8
СФО					
1	Иркутская область (Иркутск)	41	2,4	18,2	36
2	Кемеровская область (Кемерово)	44	2,8	20,6	41
3	Новосибирская область (Новосибирск)	56	2,7	20,2	40
4	Омская область (Омск)	57	2,0	14,8	30
5	Алтайский край (Барнаул)	22	2,4	18,1	36
6	Красноярский край (Красноярск)	26	2,8	21,3	43
7	Республика Бурятия (Улан-Удэ)	4	1,0	7,3	15
8	Забайкальский край (Чита)	23	1,1	8,2	16
9	Томская область (Томск)	71	1,1	7,9	16
10	Республика Алтай (Горно-Алтайск)	2	0,2	1,6	3
11	Республика Тыва (Кызыл)	17	0,3	2,3	5
12	Республика Хакасия (Абакан)	19	0,5	4,0	8
ДФО					
1	Приморский край (Владивосток)	28	2,0	14,6	29
2	Хабаровский край (Хабаровск)	30	1,3	10,1	20
3	Республика Саха, Якутия (Якутск)	14	1,0	7,2	14
5	Амурская область (Благовещенск)	31	0,8	6,2	12
4	Камчатский край (Петропавловск-Камчатский)	24	0,3	2,4	5
6	Магаданская область (Магадан)	51	0,2	1,2	2
7	Сахалинская область (Южно-Сахалинск)	66	0,5	3,7	7
8	Еврейская автономная область (Биробиджан)	79	0,2	1,3	3
9	Чукотский автономный округ (Анадырь)	82	0,1	0,4	1

Ресурс потенциальных доноров при активности 7,5 доноров на 1 млн:	Число регионов	Численность населения (млн, %)		
≥ 10	18	37,1	26,0	
≥ 7 < 10	20	22,0	15,3	
≥ 5 < 7	11	9,0	6,3	
< 5	16	5,7	4,0	
Существующие программы донорства и трансплантации органов		18	69,2	48,4



Рис. 1. Карта регионов РФ по перспективности развития в них донорства и трансплантации органов (от численности населения)

Все регионы РФ были сгруппированы в 5 групп:

1) регионы, где не организовано посмертное донорство и трансплантация органов, численность населения которых при уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн позволяет реализовать 10 и более эффективных доноров;

2) регионы, где не организовано посмертное донорство и трансплантация органов, численность населения которых при уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн позволяет реализовать 7–10 эффективных доноров;

3) регионы, где не организовано посмертное донорство и трансплантация органов, численность населения которых при уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн позволяет реализовать 5–7 эффективных доноров;

4) регионы, где не организовано посмертное донорство и трансплантация органов, численность населения которых при уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн позволяет реализовать менее 5 эффективных доноров;

5) регионы, где организовано посмертное донорство и трансплантация органов.

Из таблицы следует, что в первую очередь следует планировать развитие донорства и трансплантации органов в регионах из 1-й группы, так как их донорский потенциал (от численности населения) наиболее высокий, таких регионов всего 18, чис-

ленность их населения составляет 37,1 млн (26%). При уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн с их территорий может быть получено дополнительно 278 эффективных доноров или до 695 донорских органов (2,5 донорских органа с одного донора), в том числе до 139 экстраренальных органов.

Во 2-ю группу вошло 20 регионов с общим населением 22 млн (15,3%). При уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн с их территорий может быть получено дополнительно 165 эффективных доноров соответственно или до 412 донорских органов (2,5 донорских органа с одного донора), в том числе до 82 экстраренальных органов.

В 3-ю группу вошло 11 регионов с населением 9 млн (6,3%). При уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн с их территорий может быть получено дополнительно 67 эффективных доноров соответственно или до 168 донорских органов (2,5 донорских органа с одного донора), в том числе до 33 экстраренальных органов.

Целесообразность развития самостоятельных донорских и трансплантационных программ в регионах из 4-й группы (всего 16, население – 5,7 млн, 4%) вызывает сомнение и требует дополнительного обоснования. Их донорский потенциал при уровне донорской активности в 7,5 доноров на 1 млн составляет 42 эффективных донора, до 106 донорских органов, до 21 экстраренального органа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в России складываются благоприятные условия для того, чтобы организовать донорство и трансплантацию органов на уровне лучших зарубежных практик и повысить доступность трансплантаций органов:

1. Ведущими научными и медицинскими центрами страны накоплен клинический опыт по всем видам трансплантации органов. За период с 2006-го по 2012 гг. в РФ было выполнено 7500 трансплантаций органов. Клинические результаты сопоставимы с таковыми в ведущих зарубежных клиниках (клинический опыт для тиражирования).
2. В Москве накоплен организационный опыт трансплантационной координации – эффективной системы донорского обеспечения медицинских организаций, выполняющих трансплантации органов, на территории региона (организационный опыт для тиражирования).
3. В регионах РФ число пациентов с хронической почечной недостаточностью, состоящих на программном гемо- и перитонеальном диализе, превышает 22 000; не менее половины из них не имеют медицинских противопоказаний к трансплантации почки (потребность в трансплантации почки по регионам РФ).
4. Современные лекарственные препараты для иммуносупрессии и противовирусной терапии обеспечивают длительные сроки выживания трансплантатов, а их стоимость в России за последние годы снизилась в несколько раз (клиническая и экономическая эффективность метода).
5. Подготовлен проект нового федерального закона «О донорстве органов, частей органов и их трансплантации (пересадке)», который создает правовую базу для развития трансплантационной координации (современная нормативно-правовая база).
6. Разработаны и утверждены порядки и стандарты медицинской помощи по профилю «трансплантация», ведется разработка клинических рекомендаций (современное методическое обеспечение).
7. Реализованы региональные программы модернизации здравоохранения, в ходе которых отремонтированы здания медицинских организаций, закуплено современное медицинское оборудование, установлены медицинские информационные системы (материально-техническая база для выполнения трансплантаций органов).
8. Ранее реализованы программы строительства федеральных центров высокотехнологичной медицинской помощи, закуплено современное медицинское оборудование, установлены медицинские информационные системы (материально-

но-техническая база для выполнения трансплантаций органов).

9. Значительно возросло финансирование территориальных программ ОМС; финансирование все больше увязывается с реальными затратами медицинских организаций при оказании качественной медицинской помощи по стандартам (финансирование трансплантации почки, в т. ч. по ОМС).

По расчетам, приведенным ранее, еще в 49 регионах страны целесообразно организовать программы донорства и трансплантации органов. Тогда общее количество регионов, участвующих в работах по посмертному донорству и выполняющих трансплантацию органов, составит 67 регионов, с населением 137,3 млн (95,9%).

Динамика развития донорства и трансплантации органов может быть разной, так как находится в зависимости от целого ряда факторов (управляемых и неуправляемых) – социально-экономическое развитие страны, финансирование высокотехнологичной медицинской помощи, обновление законодательства, подготовка кадров, общественное мнение и др.

Организация новых программ донорства и трансплантации органов в 49–67 регионах позволит в перспективе 5–7 лет:

- 1) по сценарию консервативного роста (137,3 млн; 7,5 на 1 млн, 2,5 органа с одного донора):
 - увеличить число посмертных доноров до 1030 (+250%);
 - увеличить число трансплантаций трупной почки до 2060 (+274%);
 - увеличить число трансплантаций трупной печени до 260 (+185%);
 - увеличить число трансплантаций торакальных органов (сердце, легкие, комплекс «сердце–легкие») до 260 (+187%).
- 2) по сценарию умеренного роста – предполагает новую законодательную базу, трансплантационную координацию, целевое финансирование донорских программ и др. (137,3 млн; 15,0 на 1 млн, 3,0 органа с одного донора):
 - увеличить число посмертных доноров до 2059 (+500%);
 - увеличить число трансплантаций трупной почки до 4119 (+549%);
 - увеличить число трансплантаций трупной печени до 1029 (+740%);
 - увеличить число трансплантаций торакальных органов (сердце, легкие, комплекс «сердце–легкие») до 1029 (+740%).
- 3) по сценарию динамичного роста – предполагает новую законодательную базу, трансплантационную координацию, целевое финансирование донорских программ и др. (143,2 млн; 25,0 на 1 млн, 3,5 органа с одного донора):

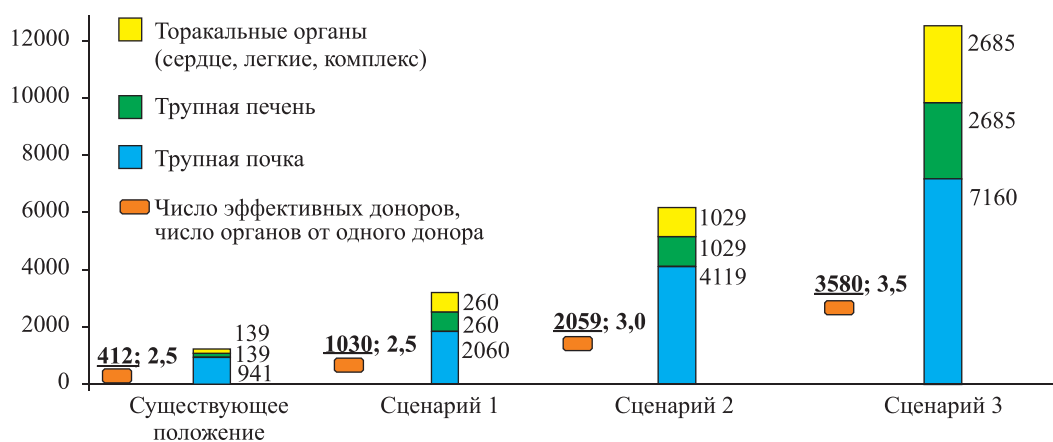


Рис. 2. Сценарии развития донорства и трансплантации органов в России

Посмертное донорство органов			Трансплантация сердца			Трансплантация трупной печени			Трансплантация трупной почки		
1	США	8126	1	США	2349	1	США	6095	1	США	11838
	Россия	3580		Россия	1790		Россия	2685		Россия	7160
2	Бразилия	2207		Россия	1029	2	Бразилия	1392		Россия	4119
	Россия	2059	2	Франция	410	3	Франция	1150	2	Бразилия	3314
3	Испания	1667	3	Германия	366	4	Германия	1128	3	Франция	2674
4	Франция	1630	4	Италия	278	5	Испания	1109	4	Испания	2186
5	Италия	1325		Россия	260		Россия	1029		Россия	2060
6	Германия	1200	5	Испания	237	6	Италия	1019	5	Германия	2055
7	Великобритания	1056	6	Бразилия	160	7	Великобритания	722	6	Великобритания	1726
	Россия	1030	7	Канада	157	8	Канада	423	7	Италия	1540
8	Аргентина	604	8	Великобритания	148	9	Аргентина	332	8	Польша	1035
9	Польша	553	9	Россия, 2011 г.	107	10	Польша	282	9	Аргентина	848
10	Канада	531				11	Турция	281	10	Канада	803
11	Россия, 2011 г.	470				12	Бельгия	264	11	Россия, 2011 г.	796
							Россия	260			
						13	Португалия	219			
						14	Австралия	213			
						15	Колумбия	184			
						16	Нидерланды	127			
						17	Австрия	126			
						18	Россия, 2011 г.	123			

- существующее положение (37,31 млн – 18 регионов; 2,9 на 1 млн, 2,5 органа с донора)
- по сценарию консервативного роста (137,3 млн – 67 регионов; 7,5 на 1 млн, 2,5 органа с донора)
- по сценарию умеренного роста (137,3 млн – 67 регионов; 15,0 на 1 млн, 3,0 органа с донора)
- по сценарию динамичного роста (143,2 млн – 83 региона; 25,0 на 1 млн, 3,5 органа с донора)

Рис. 3. Сценарии развития и место России в мире

- увеличить число посмертных доноров до 3580 (+869%);
- увеличить число трансплантаций трупной почки до 7160 (+955%);
- увеличить число трансплантаций трупной печени до 2685 (+1931%);
- увеличить число трансплантаций торакальных органов (сердце, легкие, комплекс «сердце–легкие») до 2685 (+1931%).

Это позволит значительно повысить доступность трансплантации органов для населения РФ, реализовать имеющийся донорский ресурс, эффективно организовать работу медицинских организаций в сфере донорства и трансплантации органов (рис. 2, 3).

И в заключение, реализация данной концепции не требует сверхзатратных инвестиций в новое строительство медицинских центров, реконструкцию или переоснащение. В работу предлагается включить региональные медицинские учреждения (многопрофильные стационары), прошедшие модернизацию, существующие федеральные центры высокотехнологичной медицинской помощи, при необходимости задействовать санитарную авиацию службы медицины катастроф.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 12 (3): 6–15.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 гг. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 13 (2): 6–20.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2011 г. IV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012. 14 (3): 6–18.
4. International figures on donation and transplantation – 2011. *Newsletter transplant*. 17 (1); September 2012: 33–64.

REFERENCES

1. Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2009. 2nd report of National Registry. *VESTNIK transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2010; 12 (3): 6–15 (in rus).
2. Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S. Progress in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010. 2nd report of National Registry. *VESTNIK transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; 13 (2): 6–20 (in rus).
3. Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. 4th report of National Registry. *VESTNIK transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 14 (3): 6–18 (in rus).
4. International figures on donation and transplantation – 2011. *Newsletter transplant*. 17 (1); September 2012: 33–64.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А.

Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
(ректор – академик РАМН, профессор Г.П. Котельников), Самара, Российская Федерация

Цель. Оптимизировать лечение пациентов с длительной анурией при трансплантации почки за счет внедрения алгоритма диагностики и лечения пациентов группы риска. **Материалы и методы.** Проанализировано 145 реципиентов почки, прооперированных за период с 2006-го по 2011 год. Из них – 73 (50,3%) пациента с периодом анурии более 3 лет. Разработан алгоритм лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки, который состоит из трех этапов: дооперационного, периоперационного и послеоперационного. В исследовании выделено две группы. Первая группа (47 пациентов), где были проведены все три этапа алгоритма обследования и лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки. Вторая группа – 26 пациентов с длительной анурией без дополнительного урологического обследования и лечения. **Результаты.** Выполнение предложенного алгоритма диагностики и лечения пациентов с длительной анурией позволяет снизить риск неблагоприятного исхода в 11 раз. Дополнительное специфическое урологическое обследование и лечение позволяет снизить количество урологических осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде на 20%. Возникновение тяжелых урологических осложнений у пациентов с длительной анурией повышает риск неблагоприятного исхода в 17 раз. Наиболее предпочтительный анастомоз мочевыводящих путей у реципиентов, длительно находившихся на заместительной почечной терапии, – это погружной анастомоз типа «drop in». Трансплантацию почки пациентам с длительной анурией предпочтительнее выполнять до 45 лет, так как это уменьшает уровень относительного риска неблагоприятного исхода в 14 раз по сравнению с более старшей возрастной группой. **Заключение.** Длительная анурия у пациента с ХПН, ожидающего трансплантацию почки, не является противопоказанием к проведению операции. Продолжительность анурии достоверно не влияет на результаты трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация органов, трансплантация почки, урологические осложнения при трансплантации почки.

TREATMENT OPTIMIZATION OF KIDNEY RECIPIENTS WITH PRE-TRANSPLANT PROLONGED ANURIA

Kolsanov A.V., Kharitonov B.I., Bardovsky I.A.

Chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies Samara state medical University (rector – academician of RAMSci, prof. Kotelnikov G.P.) Samara, Russian Federation

Aim. Optimize the treatment of patients with prolonged anuria kidney transplantation due to the introduction of the diagnostic algorithm and treatment of patients at risk. **Materials and Methods.** 145 renal transplant recipients who had surgery during the period from 2006 to 2011. Of these – 73 (50.3%) patients with anuria period exceeding 3 years. An algorithm for the treatment of patients with prolonged anuria kidney transplantation, which consists of three stages: pre-operative, peri-operative and post-operative. In the study, two groups. The first group of 47 patients, which were held all three stages of the algorithm evaluation and treatment of patients with prolonged anuria in kidney transplantation. The second group of 26 patients with prolonged anuria without urological examination and treatment. **Results.** Implementation of the proposed algorithm of diagnosis and treatment of patients with prolonged anuria can reduce the risk of adverse outcome of 11. Additional specific urological examination and treatment can reduce the number of urological complications, both in the immediate and late postoperative period by 20%. The emergence of severe urological complications in patients with prolonged anuria increases the risk of adverse outcome of 17. The most preferred anastomosis urinary tract in recipients were on long-term renal replacement therapy is an immersion-type anastomosis «drop in». Renal transplant patients with prolonged anuria preferable to perform up to 45 years, as this reduces the relative risk of an adverse outcome by 14 times compared with the older age group.

Conclusion. Prolonged anuria in a patient with chronic renal failure awaiting a kidney transplant, is not a contraindication to the operation. The duration of anuria not significantly affect the results of renal transplantation.

Keywords: organ transplantation, kidney transplantation, urological complications in kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки – наиболее физиологичный, перспективный и экономически обоснованный вид заместительной терапии (ЗПТ) при терминальной почечной недостаточности (ХПН) [1]. Урологические осложнения составляют, по данным литературы, от 2,5 до 35%, причем потери трансплантата достигают 30% [2]. Наиболее актуальны эти проблемы у реципиентов, длительно получающих ЗПТ, с длительным периодом анурии. Длительная анурия – состояние, при котором у пациента суточный диурез не превышает 300 мл более 3 лет [3–6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Самарского центра трансплантации органов и тканей клиник Самарского государственного медицинского университета (далее – Центр). В Центре с 2006-го по 2011 год выполнено 145 пересадок почки. Из прооперированных 73 пациента (50,3%) были с анурией более 3 лет.

Нами разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов с длительной анурией. В научном исследовании пациенты с длительной анурией были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которые были дополнительно обследованы и пролечены по разработанному алгоритму. Вторая группа была представлена больными, обследованными по существующему стандарту без дополнительного обследования мочевыводящих путей.

Первая группа – 47 человек (19 женщин, 28 мужчин). Средний возраст – $41,3 \pm 1,1$ года

(минимальный – 26, максимальный – 63). Средняя продолжительность анурии – $4,8 \pm 0,3$ года (минимально – 3, максимально – 11). Вторая группа составила 26 пациентов (10 женщин, 16 мужчин). Средний возраст – $40,9 \pm 1,74$ лет (минимальный – 25, максимальный – 59), средняя продолжительность анурии – $5,4 \pm 0,51$ года (минимально – 3, максимально – 12). Заболевания, которые привели к терминальной почечной недостаточности, в обеих группах были сопоставимы, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение по заболеваниям, которые привели к терминальной почечной недостаточности

Заболевание	I группа	II группа
Хронический гломерулонефрит	40	21
Хронический пиелонефрит	2	–
Поликистоз почек	1	2
Гипоплазия почек	–	1
Подагрический нефрит	–	1
Мочекаменная болезнь	1	–
Синдром Альпорта	1	–
Рефлюкс нефропатия	–	1
Хронический интерстициальный нефрит	–	1
Двусторонний гидронефроз	1	–
Системная красная волчанка	1	–

Разработанный нами алгоритм диагностики и лечения пациентов с длительной анурией включал в себя три этапа: дооперационный, периоперационный и послеоперационный. **На первом (доопера-**

Колсанов Александр Владимирович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (ректор – академик РАМН Котельников Г.П.), руководитель Самарского центра трансплантации органов и тканей. Главный специалист по трансплантологии министерства здравоохранения Самарской области, Самара, Российская Федерация. *Харитонов Борис Игоревич* – к. м. н., ассистент той же кафедры, заведующий хирургическим отделением пересадки органов клиник СамГМУ. *Бардовский Игорь Александрович* – ассистент той же кафедры, врач-хирург хирургического отделения пересадки органов клиник СамГМУ.

Для корреспонденции: Бардовский Игорь Александрович. Адрес: 443082, Российская Федерация, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б.

Телефон: 8 (846) 276-77-80. E-mail: Bardo_@mail.ru.

Kolsanov Alexander Vladimirovich – doct. of med. sci., Professor, head of the chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies Samara state medical University (rector – academician of RAMSci Kotelnikov G.P.), Director of the Samara centre of transplantation of organs and tissues Russian Federation. *Kharitonov Boris Igorevich* – cand. of med. sci., head of the surgical Department organ transplantation Clinic of Samara state medical University, the assistant at the same chair. *Bardovsky Igor Aleksandrovich* – the assistant at the same chair, surgeon at the same clinic.

For correspondence: Bardovsky Igor Aleksandrovich. Address: 443082, Russian Federation, Samara, Karl Marx Avenue 165 B. Phone: 8 (846) 276-77-80. E-mail: Bardo_@mail.ru.

ционном) этапе в листе ожидания выявляли реципиентов с длительной анурией. Далее проводили оценку состояния мочевого пузыря – его объема, состояния мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Пациентам выполняли цистометрию, цистоманометрию, цистографию, цистоскопию, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы, высеивали флору из мочевого пузыря. По результатам обследований проводили коррекцию плана лечения. Такие пациенты нуждались в санации очагов инфекции, антибиотикотерапии, противогрибковой терапии, по показаниям им удаляли собственные инфицированные почки. При выявлении показаний проводили лечение мочевого пузыря с использованием физиотерапевтических методов – ультразвуковой терапии, электростимуляции области мочевого пузыря. Фармацевтическую терапию обеспечивали с помощью селективных блокаторов адренергических рецепторов, антихолинэстеразных препаратов. Пациент продолжал находиться в листе ожидания. При необходимости цикл обследования и лечения повторяли.

Второй (периоперационный) этап проводился непосредственно перед операцией и во время трансплантации почки. Повторно выполнялось обследование мочевого пузыря: объем, состояние мышечной стенки, различных аномалий или последствий ранее выполненных урологических операций. Реципиентам выполняли цистометрию, цистоманометрию, цистоскопию, ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей, предстательной железы. Определяли тип мочевого пузыря: гипоректорный, норморекторный или гиперрефлекторный, что определяло коррекцию плана лечения. Интраоперационно выполняли биопсию слизистого, подслизистого и мышечного слоев мочевого пузыря. Во время операции выбирали наиболее оптимальный вариант восстановления мочевыводящего тракта трансплантата. Выполняли следующие виды анастомозов: погружная методика (drop-in), по Мебелю-Шумакову, по Lich, по Starzl, по Красинцеву–Баркеру, суправезикальный анастомоз. Всем реципиентам устанавливали мочеточниковые стенты (Ch 5,0–7,5).

Третий (послеоперационный) этап начинался в раннем послеоперационном периоде. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером обычно от 2 до 5 суток. После стабилизации состояния и удаления катетера пациенту назначали строгий режим мочеиспускания. Объем порции мочи должен быть в пределах 50 мл, затем он постепенно увеличивался и к трем неделям достигал 150–200 мл. Параллельно всем пациентам проводился курс физиотерапии – ультразвуковая тера-

пия, электростимуляция области мочевого пузыря. У всех пациентов измеряли объем остаточной мочи и оценивали состояние чашечно-лоханочной системы трансплантата при помощи ультразвукового исследования. Исследовали лабораторные показатели, такие как общий анализ мочи и посев на стерильность. При нарушениях мочеиспускания назначали терапию селективными блокаторами альфа1-адренергических рецепторов, антихолинэстеразными препаратами. При выраженных нарушениях эвакуаторной функции мочевого пузыря выполняли чрескожную пункционную цистостомию. На третьем этапе также проводился контроль функционального состояния мочевого пузыря методами цистометрии, цистоманометрии, цистографии, урофлоуметрии.

Всем пациентам проводили цистоскопию, удаление мочеточниковых стентов через 3–4 недели после операции. В отдаленном послеоперационном периоде выполняли нефросцинтиграфию с определением накопительной и эвакуаторной функции почки и мочевыводящих путей трансплантата. При возникновении на любом этапе послеоперационного периода неустраняемых консервативно урологических осложнений выполняли своевременное и адекватное хирургическое вмешательство.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование выявило определенные закономерности. Группы сравнения были схожи по возрасту, длительности нахождения на заместительной почечной терапии, длительности анурии, схеме проведенной операции. Однако послеоперационный период и результаты лечения в группах оказались различны.

В послеоперационном периоде у некоторых больных наблюдались умеренные дизурические расстройства, купированные консервативной терапией. Урологические осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, в группах указаны в табл. 2.

Следует отметить, что в первой группе отмечены 3 урологических осложнения, которые привели к неблагоприятному исходу. Во второй группе таких осложнений не было.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Анализ данных выполняли в среде статистического пакета SPSS 11.5. В работе представлены среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

В работе применялись следующие виды статистического анализа.

Таблица 2
Урологические осложнения

Урологическое осложнение	I группа	II группа
Кровотечение в мочевой пузырь, неоднократные острые задержки мочеиспускания, потребовавшие троакарной эпицистостомии	–	3
Некроз мочеточника трансплантата	1	1
Обструктивная уропатия	2	1
Орхоэпидидимит	–	1
Несостоятельность пузырно-мочеточникового анастомоза	3	–
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (в отдаленном послеоперационном периоде)	2	–
Абсцесс трансплантата	1	–
Всего:	9 (34%)	6 (13%)

Сравнения количественных показателей в двух группах проводили по критериям t Стьюдента и U Манна–Уитни–Вилкоксона для независимых выборок.

Сравнения количественных показателей в нескольких группах обследованных выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Исследования качественных данных (например, соотношения долей различных видов осложнений и смертности пациентов) проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом статистики χ^2 .

Для анализа выживаемости в различных группах пациентов применяли лог-ранговый критерий. Отображение данных выживаемости выполняли с помощью кривых Каплана–Мейера.

Для оценки влияния независимых факторов на риск смерти пациента или утрату функции трансплантата строили регрессионную модель Кокса. Вначале выполняли одномерный анализ, в этом случае в модель по очереди включали все потенциальные факторы риска. Затем строили многомерную модель с помощью пошагового алгоритма отбора предикторов. В таблицах с результатами моделирования приведены экспоненциальные коэффициенты регрессии, трактуемые как относительный риск, их доверительные интервалы, а также статистическая значимость данного предиктора.

Выживаемость трансплантатов у пациентов первой группы, которые были дополнительно об-

следованы и пролечены по разработанному нами алгоритму, существенно выше, чем во второй группе, которая была представлена больными, обследованными по существующему стандарту без дополнительного обследования мочевыводящих путей. Результаты представлены на рис. 1, табл. 3.

Урологические осложнения условно разделены на 3 степени. Легкая степень – осложнения, которые были купированы миниинвазивными вмешательствами (троакарная эпицистостомия). Средняя степень – осложнения, купированные выполнением одной реконструктивной операции. Тяжелые урологические осложнения потребовали проведения двух и более реконструктивных или сопутствующих операций. Результаты выживаемости трансплантатов в зависимости от возникновения и тяжести урологических осложнений представлены на рис. 2, 3, табл. 4.

В нашем исследовании определено, что выживаемость пациентов с длительной анурией существенно выше у лиц до 45 лет, чем у пациентов более старшей возрастной группы. Результаты выживаемости трансплантатов в зависимости от возрастной группы показаны на рис. 4, табл. 5.

Для оценки влияния независимых факторов на риск смерти пациента или утрату функции трансплантата строили регрессионную модель Кокса. Выполняли одномерный и многомерный анализ, выявили факторы, которые достоверно увеличивают

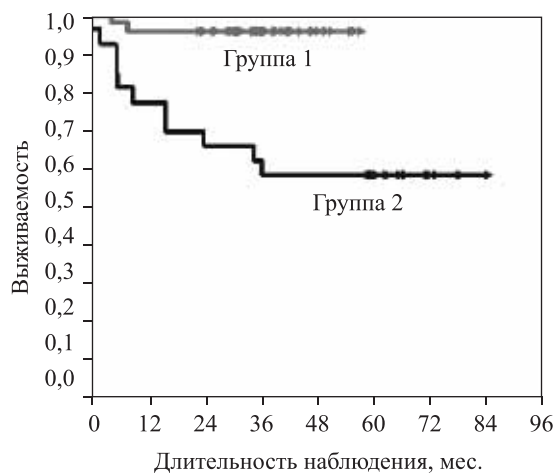


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в зависимости от схемы лечения (группы)

Таблица 3

Выживаемость трансплантатов в зависимости от схемы лечения (группы)

Группа	n	Потеря	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
Группа 1	47	2	95,7% (90,0–100%)	95,7% (90,0–100%)	95,7% (90,0–100%)	–
Группа 2	26	11	76,9% (60,7–93,1)	69,2% (51,5–87,0)	57,7% (38,7–76,7)	57,7% (38,7–76,7)
p			0,929	0,400	<0,001	<0,001

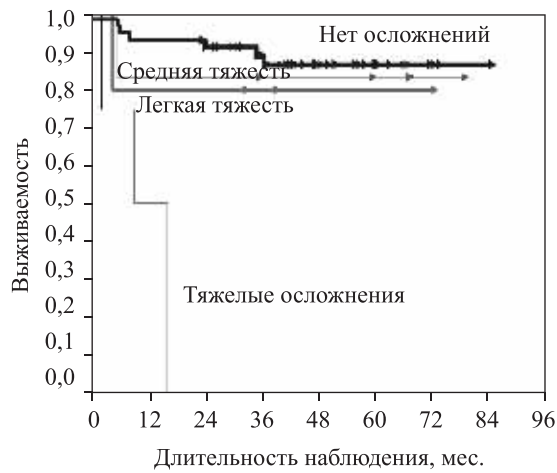


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов в зависимости от тяжести урологических осложнений

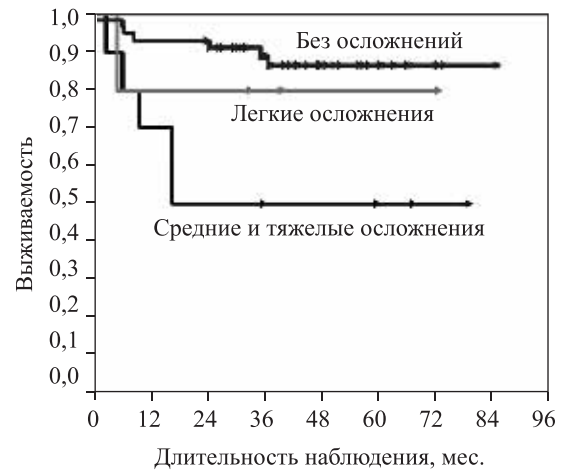


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов в зависимости от тяжести урологических осложнений

Таблица 4

Выживаемость трансплантатов в зависимости от тяжести урологических осложнений

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
Без урологических осложнений	58	7	93,1% (86,6–99,6)	93,1% (86,6–99,6)	86,4% (76,9–96,0)	86,4% (76,9–96,0)
Легкая	5	1	80% (44,9–100)	80% (44,9–100)	80% (44,9–100)	–
Средняя	6	1	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)	83,3% (53,5–100)
Тяжелая	4	4	50,0% (1–99%)	50,0% (1–99%)	50,0% (1–99%)	50,0% (1–99%)
p			0,704	0,482	0,000	

Таблица 5

Выживаемость в зависимости от возрастной группы

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	7-летняя
До 45 лет	49	5	95,9% (90,4–100)	91,8% (84,2–99,5)	88,6% (78,8–98,3)	88,6% (78,8–98,3)
45 лет и старше	24	8	75,0% (57,7–92,3)	70,8% (52,6–89,0)	65,4% (45,7–85,1)	–
p			0,127	0,005	0,014	0,01

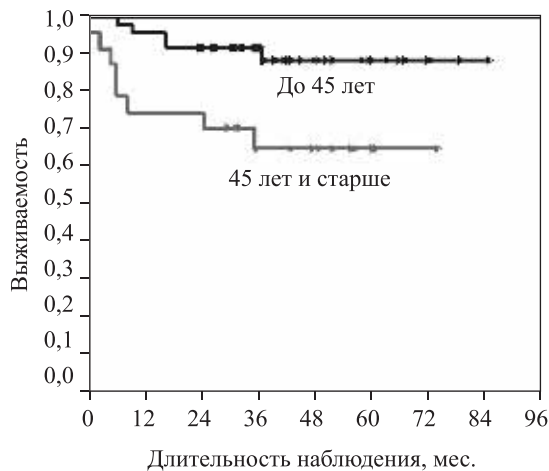


Рис. 4. Выживаемость трансплантатов в зависимости от возрастной группы

риск неблагоприятного исхода при трансплантации почки. Результаты представлены в табл. 6, 7.

ВЫВОДЫ

1. Длительная анурия у пациента с ХПН, ожидающего трансплантацию почки, не является противопоказанием к проведению операции. Продолжительность анурии достоверно не влияет на результаты трансплантации почки.
2. Выполнение предложенного алгоритма диагностики и лечения пациентов с длительной анурией позволяет снизить риск неблагоприятного исхода в 11 раз.
3. Дополнительное специфическое урологическое обследование и лечение позволяет снизить ко-

Таблица 6

Факторы, влияющие на выживаемость трансплантатов: одномерный анализ

Фактор	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Возрастная группа, старшие (≥45 лет) по сравнению с более молодыми (≤44 лет)	3,88	1,27–11,87	0,017
Длительность анурии	1,036	0,83–1,29	0,750
Тип анастомоза:			
Drop in (референс)	1	–	–
по Мебелю–Шумакову	1,39	0,16–12,44	0,768
по Lich	4,05	1,18–13,87	0,026
по Starzl	20,43	2,11–197,02	0,009
по Красинцеву–Баркеру	0,00	0 ... +∞	0,990
Пиелоретеральный анастомоз	0,00	0 ... +∞	0,991
Тяжесть урологических осложнений:			
нет (референс)	1	–	–
легкие	2,00	0,25–16,31	0,517
средней тяжести	1,44	0,18–11,70	0,734
тяжелые	17,34	4,59–65,57	<0,001
Число хирургических осложнений	1,16	0,36–3,71	0,803
Наличие иммунологических осложнений	0,90	0,25–3,26	0,866
Группа 1 (по сравнению с группой 2)	11,0	2,44–49,9	0,002
Пол женский (по сравнению с мужским)	1,01	0,58–1,77	0,967

Таблица 7

Факторы, влияющие на выживаемость трансплантатов: многомерный анализ

Фактор	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Возрастная группа, старшие (≥45 лет) по сравнению с более молодыми (≤44 лет)	14,04	2,42–81,45	0,003
Тип анастомоза:			
Drop in (референс)	1	–	–
Мибелю–Шумакову	1,07	0,27–4,27	0,921
по Lich	0,27	0,03–2,55	0,254
по Starzl	54,10	2,93–1000	0,007
по Красинцеву–Баркеру	0,00	0 ... +∞	0,992
Пиелоретеральный анастомоз	0,00	0 ... +∞	0,994
Тяжесть урологических осложнений:			
нет (референс)	1	–	–
легкие	9,26	0,70–123,28	0,092
средней	1,75	0,17–17,42	0,635
тяжелые	23,19	3,11–172,90	0,002
Группа 1 (по сравнению с группой 2)	18,92	1,9–187,0	0,012

личество урологических осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде на 20%.

4. Возникновение тяжелых урологических осложнений у пациентов с длительной анурией повышает риск неблагоприятного исхода в 17 раз.
5. Наиболее предпочтительный анастомоз мочевыводящих путей у реципиентов, длительно на-

ходившихся на ЗПТ, – это погружной анастомоз типа «drop in».

6. Трансплантацию почки пациентам с длительной анурией предпочтительнее выполнять до 45 лет, так как это уменьшает уровень относительного риска неблагоприятного исхода в 14 раз по сравнению с более старшей возрастной группой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по трансплантации почки. Редактор Габриель М. Данович. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 3-е изд. Тверь: Триада, 2004. 472 с.
2. Трансплантология: руководство для врачей. Под ред. В.И. Шумакова. 2-е изд., испр. и доп. М.: МИА, 2006. 544 с.: ил., фото.
3. *Mishra S.K, Muthu V, Rajapurkar M.M., Desai M.R.* Kidney transplantation in abnormal bladder. *Indian J Urol.* 2007; 23 (3): 299–304.
4. *Luke P.P., Herz D.B., Bellinger M.F., Chakrabarti P., Vivas C.A., Scantlebury V.P.* Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. *Transplantation.* 2003; 76: 1578–1582.
5. *Sager C., Burek C., Durán V., Corbetta J.P., Weller S., Paz E., López J.C.* Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract. *Pediatr Surg Int.* 2010. Aug 31.
6. *Neild G.H., Dakmish A., Wood S., Nauth-Misir R., Woodhouse C.R.* Transplantation. Renal transplantation in adults with abnormal bladders. 2004. Apr 15; 77 (7): 1123–1127.

REFERENCES

1. Guide to Kidney Transplantation. Editor Gabriel M. Danovitch. Per. from English. ed. YG Mojsuk. Third Edition. Tver: Triada, 2004. 472 p. (in rus).
2. Transplantation: A Guide for Physicians. Ed. V.I. Shumakov. 2nd ed., Rev. and add. Moscow: IEA, 2006. 544 p.: Ill., Photo (in rus).
3. *Mishra S.K, Muthu V, Rajapurkar M.M., Desai M.R.* Kidney transplantation in abnormal bladder. *Indian J Urol.* 2007; 23 (3): 299–304.
4. *Luke P.P., Herz D.B., Bellinger M.F., Chakrabarti P., Vivas C.A., Scantlebury V.P.* Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. *Transplantation.* 2003; 76: 1578–1582.
5. *Sager C., Burek C., Durán V., Corbetta J.P., Weller S., Paz E., López J.C.* Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract. *Pediatr Surg Int.* 2010. Aug 31.
6. *Neild G.H., Dakmish A., Wood S., Nauth-Misir R., Woodhouse C.R.* Transplantation. Renal transplantation in adults with abnormal bladders. 2004. Apr 15; 77 (7): 1123–1127.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЧЕВОГО ТРАКТА ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СТРИКТУРОЙ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

Перлин Д.В.^{1, 2}, Александров И.В.^{1, 2}, Золотарев Г.М.¹, Шевченко О.Н.¹

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (главный врач – д. м. н. Д.В. Перлин), Волгоград, Российская Федерация

² Кафедра урологии, нефрологии и трансплантации ФУВ (зав. – проф. Д.В. Перлин) Волгоградского государственного медицинского университета (ректор – академик РАМН, проф. В.И. Петров), Волгоград, Российская Федерация

Цель. Продемонстрировать возможность выполнения пиелoureteroанастомоза с собственным мочеточником реципиента при лечении урологических осложнений после трансплантации почки. **Материалы и методы.** В статье описывается опыт формирования анастомоза между лоханкой трансплантата и мочеточником реципиента при помощи лапароскопического доступа у двух пациентов со стриктурой мочеточника трансплантата. Продолжительность операции составила 215 и 275 минут, соответственно. Предварительно выполнялась чрезкожное дренирование лоханки трансплантата, анастомоз формировали на внутреннем стенте. Дренирование брюшной полости на выполнялось. **Результаты.** Нефростомический дренаж был удален на 10-й и 7-й день, соответственно. Внутренний стент удалялся на 27-й и 20-й день после операции, соответственно. Осложнений в ходе оперативного вмешательства не возникало. Через 15 и 12 месяцев после операции уровень креатинина составил 0,12 и 0,15 ммоль/л, соответственно. **Заключение.** Несмотря на отсутствие ясных топографических ориентиров и развитие фиброза в окружающих тканях, формирование пиелoureteroанастомоза при помощи лапароскопического доступа безопасно. Главным преимуществом является отсутствие риска развития серьезных осложнений, связанных с раневой инфекцией у пациентов со сниженным иммунитетом. *Ключевые слова:* лапароскопия, пиелoureteroанастомоз.

LAPAROSCOPIC RECONSTRUCTION OF THE URINARY TRACT IN PATIENTS WITH URETERAL STRICTURE AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Perlin D.V.^{1, 2}, Alexandrov I.V.^{1, 2}, Zolotarev G.M.¹, Shevchenko O.N.¹

¹ Volgograd Hospital Center of Urology and Nephrology (Head – dokt. of med. sci. Perlin D.V.), Volgsky, Russian Federation

² Chair of Urology, State Medical University of Volgograd (Head – academician of RAMSci, prof. V.I. Petrov), Volgograd, Russian Federation

Aim. Ureteral obstruction secondary to ischemia is the most common urologic complication of kidney transplantation. Pyeloureteral anastomosis with recipient ureter has shown most satisfactory long-term results in its management. Existing urinary infection and immunosuppression determine the high risk of wound complications. We have experience more than 50 reconstructive procedures of urinary tract after kidney transplantation by open surgery during 25 years. Till last time this procedure has been performed through open surgery. **Method.** We used pyeloureteral anastomosis with recipient ureter in two patients with ureteral stricture after kidney transplantation by laparoscopic approach. The operations lasted 215 and 275 min respectively. In both cases the surgery was performed after percutaneous nephrostomy because of deterioration of transplanted kidney function. Internal stent was indwelled laparoscopically. No drain tube was left. **Results.** The nephrostomy tubes were removed after 10 and 7 days respectively. The stents were removed after 27 and 20 days respectively. No complications were seen during the surgery and postoperative period. Now serum creatinine level is 0.12 mmol/l and 0.15 mmol/l after 15 and 12 months after surgery respectively. **Conclusion.** In spite of some difficulties related with topographic landmarks and severe tissues fibrosis after transplantation laparoscopic pyeloureterostomy in transplanted kidney is safe and feasible procedure. The main advantage is absence of risk of most serious complications related with wound infection in immune compromised patients. Moreover, early recovery to usual activity and diet facilitates to prevent pulmonary infections and to normalize intestinal absorbability of the immunosuppressive drugs. *Keywords:* laparoscopy, pyeloureteral anastomosis.

ВВЕДЕНИЕ

Стриктура мочеточника – наиболее частое урологическое осложнение, развивающееся в отдаленном периоде после трансплантации почки. В качестве наименее травматичных способов их коррекции в течение последних десятилетий хорошо зарекомендовали себя чрезкожные методы бужирования, баллонной дилатации и антеградного стентирования под рентген-контролем [1–3]. Однако при протяженной стриктуре или полной облитерации мочеточника трансплантата выполнение чрезкожных операций либо оказывается невозможным, либо сопровождается высокой частотой рецидивов [4]. В таких случаях наиболее эффективным методом лечения является формирование пиелoureteroанастомоза с использованием собственного мочеточника реципиента [5, 6]. В то же время постоянная иммуносупрессивная терапия и присутствие резистентной, как правило, мочевой флоры создают у пациентов этой категории высокий риск раневых осложнений и потери трансплантата. До последнего времени подобные операции выполняли открытым трансперитонеальным доступом. В 2006 году Орвието с соавт. впервые сообщили о робот-ассистированной реконструкции мочевого тракта [7]. В течение 2012 года мы выполнили два нероботизированных вмешательства по поводу стриктуры мочеточника трансплантата лапароскопическим доступом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2012 года мы выполнили реконструктивные операции на мочеточнике трансплантата лапароскопическим доступом двум пациентам. Причиной хронической почечной недостаточности у обоих пациентов был хронический гломерулонефрит. Пациент А., мужчина, 41 год, аллотрансплантация трупной почки (АТП) выполнена в 2006 г., умеренное расширение лоханки трансплантата было выявлено в 2012 г. Осложнение было диа-

гностировано при обследовании по поводу роста уровня креатинина плазмы. Пациент Б., женщина 52 лет, АТП выполнена в 2003 г. Из особенностей пациента – выполнение спленэктомии в 1996 году. Постепенное расширение лоханки трансплантата нарастало в течение последних двух лет. С целью профилактики потери функции трансплантата обоим пациентам при обнаружении осложнений экстренно выполнили чрезкожные пункционные нефростомии. Спустя пять и две недели, после нормализации функции трансплантата и стабилизации общего состояния, обоим пациентам выполнили лапароскопическую пластику стриктуры мочеточника путем формирования уретеропиелoанастомоза с собственным мочеточником реципиента.

Методику выполнения операции мы максимально приблизили к технике, описанной ранее для открытых вмешательств [5]. В положении пациента на спине пунктировали брюшную полость иглой Верещагиной и формировали пневмоперитонеум до 12 мм рт. ст. Устанавливали последовательно четыре порта: два – 10 мм порта располагали параумбиликально и параректально на уровне пупка, два 5 мм порта – в правой подвздошной области и по срединной линии на 4 см выше лонной кости (рис. 1). После начала операции для упрощения визуализации лоханки трансплантата пережимали нефростомический дренаж.

Клинообразно по латеральному каналу, над трансплантатом вскрывали париетальную брюшину. Основные трудности при выделении лоханки были связаны с вариабельностью положения почки, скудностью четких анатомических ориентиров (к ним, пожалуй, можно отнести только наружные подвздошные сосуды и иногда семенной канатик) и выраженным ретроперитонеальным фиброзом. С целью предотвращения повреждения магистральных сосудов и для визуализации лоханки использовали лапароскопический ультразвуковой датчик с возможностью доплер-картирования (рис. 2). Используя для диссекции склерозированных тканей попеременно ножницы, L-образный электрод,

Перлин Дмитрий Владиславович – д. м. н., главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», проф., зав. кафедрой урологии, нефрологии и трансплантации ФУВ «Волгоградский государственный медицинский университет» (ректор – академик РАМН, проф. В.И. Петров), Волгоград, Российская Федерация. *Александров И.В.* – к. м. н., зам. главного врача того же центра, ассистент той же кафедры. *Золотарев Г.М.* – врач-хирург отделения диализа (зав. отделением – Р.Р. Беков) того же центра. *Шевченко О.Н.* – врач-уролог отделения урологии (зав. отделением – Р.Е. Шульгин) того же центра.

Для корреспонденции: Перлин Дмитрий Владиславович. 404120, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Карбышева, д. 86. Телефон: 8 (926) 235-78-78. E-mail: dvperlin@mail.ru.

Perlin D.V. – doct. of med. sci., head of Volgograd Hospital Center of Urology and Nephrology, prof., head of chair of Urology, State Medical University of Volgograd (Rector – academician of RAMSci, prof. V.I. Petrov) Volgograd, Russian Federation. *Aleksandrov I.V.* – cand. of med. sci., vice-head of Volgograd Hospital Center of Urology and Nephrology (head – D.V. Perlin), assistant of the chair section of Urology the same center. *Zolotarev G.M.* – Surgeon, Department of dialysis (head – R.R. Bekov) at the same center. *Shevchenko O.N.* – urologist, Department of urology (head – R.E. Shulgin) at the same center.

For correspondence: Perlin Dmitry Vladislavovich. Address: 404120, Volgograd region, Voljsky, Carbyshv st., 86. Phone 8 (926) 235-78-78. E-mail: dvperlin@mail.ru.



Рис. 1. Расположение портов

диссектор и кончик вакуум-аспиратора, выделяли лоханку трансплантата (рис. 3).

Существенных сложностей в визуализации и выделении собственного ипсилатерального мочеточника реципиента, как правило, не наблюдается. В последнее время мы не прибегали к предварительной его катетеризации. Мочеточник мобилизовали с окружающими тканями от места пересечения с подвздошными сосудами на протяжении около 8–10 см в дистальном направлении (рис. 4). Проксимальный конец мочеточника клипировали пластиковыми клипсами с замковым механизмом типа Hemolock. Дистальный конец спатулировали и низводили к лоханке трансплантата (рис. 5). Лоханку трансплантата вскрывали на протяжении 2–3 см. Формировали заднюю губу пиелоуретероанастомоза непрерывным швом 4/0-рассасывающейся монофиламентной нитью (рис 6). С помощью пункционной канюли в брюшную полость и далее – в мочеточник и моче-

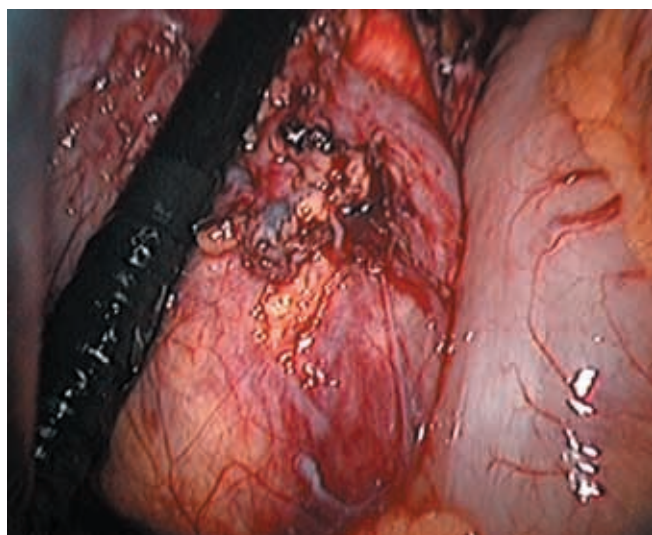


Рис. 2. Визуализация лоханки трансплантата при помощи интраоперационного ультразвукового датчика

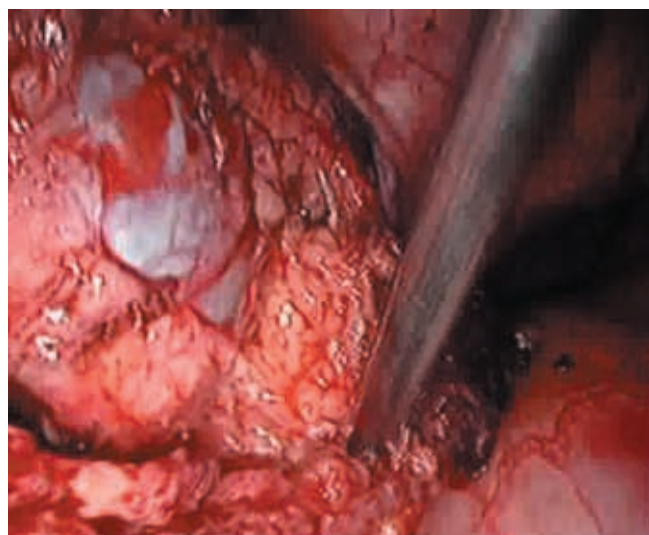


Рис. 3. Выделение лоханки трансплантата

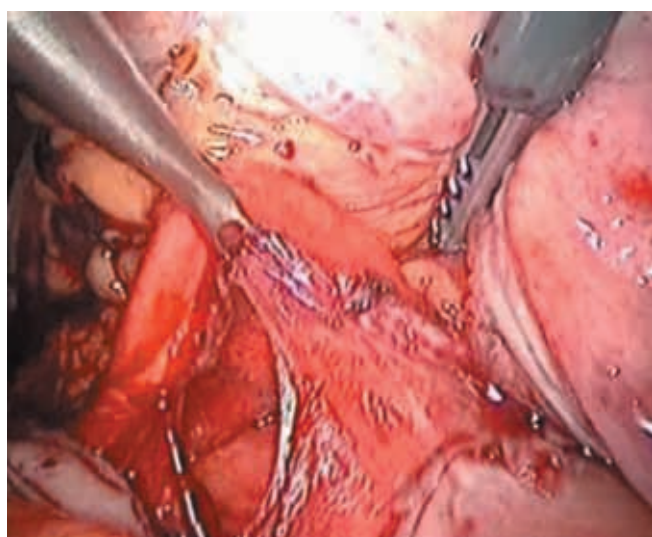


Рис. 4. Выделение собственного мочеточника реципиента

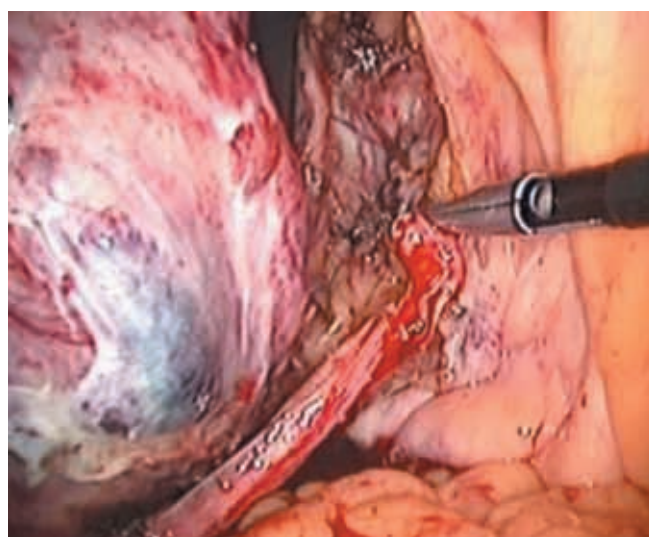


Рис. 5. Низведение мочеточника реципиента к лоханке трансплантата

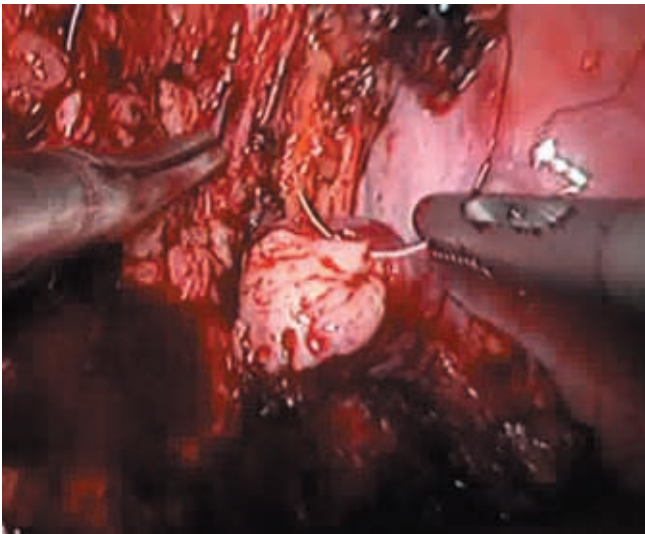


Рис. 6. Формирование пиелoureteroанастомоза



Рис. 7. Установка внутреннего стента



Рис. 8. Сформированный анастомоз

вой пузырь в дистальном направлении проводили внутренний стент – двухсторонний pig-tail (рис 7). После проведения в лоханку трансплантата проксимального конца стента заканчивали непрерывным швом переднюю губу анастомоза (рис. 8). Дефект париетальной брюшины ушивали 2/0-рассасывающейся нитью. Брюшную полость не дренировали. Продолжительность операции составила 215 и 275 мин соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время операции и в ближайшем послеоперационном периоде не было отмечено хирургических и общесоматических осложнений. Интраоперационная кровопотеря не превышала 50 мл. Нефростомические дренажи удаляли через 10 и 7 дней после



Рис. 9. Пациент А., антеградная пиелoureтерограмма: а – перед операцией; б – после операции

операции, внутренние стенты – через 27 и 20 дней соответственно. На контрольных рентгенограммах признаков нарушения проходимости мочевого тракта не отмечено (рис. 9, б). При контрольном обследовании уровень креатинина плазмы через 15 и 12 месяцев составил 0,12 и 0,15 ммоль/л соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие во многом благодаря совершенствованию техники изъятия трупных органов и выполнения нефрэктомии у живых доноров, частота возникновения урологических осложнений обычно не превышает 1–5%. Тем не менее, они все еще остаются причиной потерь трансплантатов, а порой могут приводить к смерти реципиентов после пересадки почки [4, 8]. В большинстве случаев возникающие осложнения обусловлены прогрессирующей ишемией мочеточника трансплантата [4, 6, 9]. Поэтому наиболее патогенетически обоснованным методом коррекции стриктуры или некроза мочеточника пересаженной почки является формирование нового мочевого тракта за счет формирования анастомоза между лоханкой трансплантата и дистальной частью собственного мочеточника реципиента. Целым рядом исследований, проводимых в различное время, были убедительно показаны преимущества пиелоретеростомии по сравнению с другими методами реконструкции мочевого тракта трансплантата [5, 6, 9].

На основании опыта выполнения более пятидесяти реконструктивных операций на трансплантате, накопленного за 25-летний период, мы пришли к выводу, что основные трудности подобных вмешательств заключаются в вариабельности топографических соотношений между основными структурами трансплантата и окружающими органами и в выраженном ретроперитонеальном фиброзе. Это приводит к значительному риску повреждения магистральных сосудов и мочеточника пересаженной почки. Поэтому важным моментом предложенной ранее модификации пиелоретеростомии операции являлся трансперитонеальный доступ к трансплантату, позволяющий существенно снизить травматичность диссекции и уменьшить риск усугубления степени ишемии мочеточника и лоханки [4, 5]. Эти преимущества в полной мере сохраняются в предлагаемой лапароскопической методике. Кроме того, риск повреждения значимых структур существенно снижается за счет гораздо большего увеличения видеокамеры по сравнению с оптикой, применяемой в открытой хирургии.

Для предотвращения дополнительного повреждения лоханки трансплантата в соответствии с ранее приводимыми соображениями при разработке лапароскопической модификации операции мы остаемся приверженцами формирования анастомоза «конец в бок», для выполнения которого достаточно лишь рассечения ее стенки без обширного выделения.

На основании приведенного ранее опыта открытых операций [4, 5], при лапароскопических реконструкциях у двух описанных пациентов мы также ограничились клипированием проксимального конца мочеточника без выполнения нефрэктомии с учетом малых размеров собственных почек и незначительным количеством мочи до трансплантации.

Несмотря на все преимущества тех или иных описанных методов открытых реконструктивных вмешательств на мочевом тракте пересаженной почки, основной угрозой в отношении трансплантата и реципиента продолжают оставаться септические, прежде всего раневые осложнения. Риск их развития достаточно высок в условиях постоянной иммуносупрессии при наличии резистентной рецидивирующей мочевой инфекции на фоне урологических осложнений. В этой связи лапароскопический метод обладает главным несомненным преимуществом – отсутствием большей операционной раны и, соответственно, значительно меньшим риском развития серьезных осложнений. Кроме того, раннее восстановление двигательной активности является основным компонентом профилактики легочных осложнений. Более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта и возвращение к обычной диете играют существенную роль в поддержании постоянной концентрации иммуносупрессивных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лапароскопическая методика выполнения пиелоретероанастомоза с собственным мочеточником реципиента является безопасным, воспроизводимым методом лечения протяженных стриктур мочеточника после трансплантации почки. Основными преимуществами метода являются существенное уменьшение риска раневой инфекции, быстрое возвращение к двигательной активности и восстановление функции желудочно-кишечного тракта, что имеет большое значение для профилактики легочных осложнений и нормализации всасывания иммуносупрессивных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трапезникова М.Ф., Филипцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение стриктур мочеточника после трансплантации почки. *Урология и нефрология*. 1994; 3: 42–45.
2. Strem S.B., Novick A.C., Steinmuller D.R. Percutaneous techniques for the management of urological renal transplant complications. *J. Urol*. 1986. 135: 456–459.
3. Yong A.A., Ball S.T., Pelling M. Management of ureteral strictures in renal transplants by antegrade balloon dilatation and temporary internal stenting. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 1999; 22 (5): 385–388.
4. Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Перлин Д.В., Уренков С.Б. Урологические осложнения при трансплантации почки. М.: Геотар-Мед, 2004: 130–173.
5. Лопаткин Н.А., Перлин Д.В., Даренков С.П. Применение пиелоуретеростомии с собственным мочеточником реципиента в лечении урологических осложнений после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2001; 2: 35–38.
6. Solomon L., Saporta F., Amsellem D. Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology*. 1999; 53 (5): 908–912.
7. Orvieto M., Chien G., Shalhav A. Case report: robot-assisted laparoscopic pyeloureterostomy in a transplanted kidney with ureteral stricture. *J. Endourol*. 2006; 20: 31–32.
8. Mahdavi A., Zafarghandi R., Taghavi R. Extensive ureteral stricture after kidney transplantation: The assessment of risk factors and their effects on patient and graft survival. *Eur. Urol*. 2013; Feb.: 136.
9. Saidi R., Elias N., Hertl M. Urinary reconstruction after kidney transplantation: pyeloureterostomy or ureteroneocystostomy. *J. Surg. Res*. 2013. May 1; 181: 156–159.

REFERENCES

1. Trapeznikova M.F., Filipcev P.Ja., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantacii pochki. *Urologija i nefrologija*. 1994; 3: 42–45 (in rus).
2. Strem S.B., Novick A.C., Steinmuller D.R. Percutaneous techniques for the management of urological renal transplant complications. *J. Urol*. 1986. 135: 456–459.
3. Yong A.A., Ball S.T., Pelling M. Management of ureteral strictures in renal transplants by antegrade balloon dilatation and temporary internal stenting. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 1999; 22 (5): 385–388.
4. Lopatkin N.A., Trapeznikova M.F., Perlin D.V., Urenkov S.B. Urologicheskie oslozhnenija pri transplantacii pochki. М.: Geotar-Med, 2004:130–173 (in rus).
5. Lopatkin N.A., Perlin D.V., Darenkov S.P. Primenenie pieloureterostomii s sobstvennym mochetochnikom recipienta v lechenii urologicheskikh oslozhnenij posle peresadki pochki. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2001; 2: 35–38 (in rus).
6. Solomon L., Saporta F., Amsellem D. Results of pyeloureterostomy after ureterovesical anastomosis complications in renal transplantation. *Urology*. 1999; 53 (5): 908–912.
7. Orvieto M., Chien G., Shalhav A. Case report: robot-assisted laparoscopic pyeloureterostomy in a transplanted kidney with ureteral stricture. *J. Endourol*. 2006; 20: 31–32.
8. Mahdavi A., Zafarghandi R., Taghavi R. Extensive ureteral stricture after kidney transplantation: The assessment of risk factors and their effects on patient and graft survival. *Eur. Urol*. 2013; Feb.: 136.
9. Saidi R., Elias N., Hertl M. Urinary reconstruction after kidney transplantation: pyeloureterostomy or ureteroneocystostomy. *J. Surg. Res*. 2013. May 1; 181: 156–159.

КОНЦЕНТРАЦИЯ НИТРИТА/НИТРАТА (NOx), МЕТЕМОГЛОБИНА, ЛАКТАТА В КРОВИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА

*Хубутия М.Ш., Абакумов М.М., Клычникова Е.В., Тарабрин Е.А.,
Тазина Е.В., Годков М.А., Романов А.А., Курилова О.А., Первакова Э.И.,
Цурова Д.Х.*

ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (директор – член-корреспондент РАМН, проф. Хубутия М.С.), Москва, Российская Федерация

Цель. Изучение взаимосвязи иNO, уровня NOx, MetHb и лактата в крови больных после ТЛ. **Материалы и методы.** Продолжительность иNO-терапии составила от 2 до 4 суток, проанализированы данные ТЛ у 7 больных. **Результаты.** Обнаружено достоверное повышение уровня NOx и лактата с 1-х по 5-е сутки после операции, концентрация MetHb при этом оставалась в пределах нормы. У больных выявлены достоверные положительные корреляции: между иNO и концентрацией NOx, иNO и концентрацией MetHb, иNO и концентрацией лактата, концентрацией NOx и MetHb, концентрацией NOx и лактата, концентрацией MetHb и лактата. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании иNO у больных с ТЛ необходимо контролировать как концентрацию вводимого иNO и MetHb в крови, так и уровень NOx в сыворотке крови.

Ключевые слова: трансплантация легких, ингаляционный оксид азота, нитрит/нитрат, метгемоглобин, лактат.

BLOOD CONCENTRATIONS OF NITRITE/NITRATE (NOx), METHEMOGLOBIN, LACTATE AND THEIR CORRELATION IN PATIENS AFTER LUNG TRANSPLANTATION DURING TREATMENT WITH INHALED NITRIC OXIDE

*Khubutiya M.Sh., Abakumov M.M., Klychnikova E.V., Tarabrin E.A.,
Tazina E.V., Godkov M.A., Romanov A.A., Kurilova O.A., Pervakova E.I.,
Tsurova D.Kh.*

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow (director – corresponding-member of RAMSci, prof. Khubutiya M.S.), Moscow, Russian Federation

Aim. The purpose of the research was correlation analysis of iNO, blood levels of NOx, MetHb and lactate in patients after LT. **Materials and methods.** The duration of iNO therapy was ranged from 2 to 4 days, the data of LT were analyzed in 7 patients. **Results.** There was a significant increase of NOx and lactate levels from 1 to 5 days after operation while the concentration of MetHb remained within the normal range. We have found significant positive correlations in patients after LT: between iNO and NOx concentration, iNO and MetHb concentration, iNO and lactate concentration, the concentration of NOx and MetHb, the concentration of NOx and lactate, the concentration of MetHb and lactate. **Conclusion.** The obtained data indicate that during application of iNO in patients with LT it is necessary to control both the concentration of administered iNO, the concentration of MetHb in blood and the level of NOx in serum.

Key words: lung transplantation, inhaled nitric oxide, nitrite/nitrate, methemoglobin, lactate.

ВВЕДЕНИЕ

Оксид азота (NO), как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления [1], регулирует функцию центральной и вегетативной нервной системы. По эфферентным нервам этот агент оказывает влияние на деятельность органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [2].

Открытие роли дисфункции эндотелия легочных сосудов и нарушений синтеза NO в патогенезе острых и хронических расстройств легочного кровообращения способствовало внедрению ингаляционного NO (иNO) в комплексную терапию больных после трансплантации легких как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса [3].

Введение низких концентраций иNO представляется безопасным. Однако при высоких концентрациях его токсичность связана в основном с образованием NO₂ и метгемоглобинемией [4]. Взаимодействие иNO с оксигемоглобином приводит к образованию метгемоглобина (MetHb) и нитрита/нитрата (NOx), а с дезоксигемоглобином – нитрозил-гемоглобина [4]. Почти 70% иNO выделяется в течение 48 ч в виде нитратов с мочой [5]. Скорость захвата и высвобождения NO из Fe²⁺-Hb в 10⁵–10⁶ раз выше, чем кислорода. Чрезмерные концентрации циркулирующего MetHb могут приводить к тканевой гипоксии [6]. MetHb не способен связывать

кислород, и поэтому при его образовании возникает гемическая гипоксия. Кроме того, в присутствии MetHb кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается влево, и в результате снижается отдача кислорода тканям. Если ткани получают недостаточно кислорода, нормальный аэробный метаболизм заменяется анаэробным метаболизмом, при котором образуется лактат. В связи с этим при ингаляционном введении NO необходимо контролировать концентрацию MetHb, NOx и лактата (как показателя гипоксии) в крови. Формирование NO₂ при введении иNO зависит от концентрации NO, концентрации вдыхаемого кислорода (FiO₂) и времени пребывания этих газов в крови [7]. В экспериментальном исследовании продукция NO₂ при вдыхании 20 ppm NO была минимальной (< 0,7 ppm) даже при FiO₂ – 95% [8]. Однако в клинической практике концентрация NOx, MetHb в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения иNO недостаточно изучена.

Таким образом, целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи иNO, уровня NOx, MetHb и лактата в крови больных после трансплантации легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 7 больных (6 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 55 (36,3 ± 4,0) лет после выполнения трансплантации легких (ТЛ). Операции

Хубуття Могели Шалвович – член-корр. РАМН, д. м. н., профессор, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы», Москва, Российская Федерация. *Абакумов Михаил Михайлович* – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института. *Клычникова Елена Валерьевна* – к. м. н., заведующий научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования того же института. *Тарабрин Евгений Александрович* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института. *Тазина Елизавета Владимировна* – к. фарм. н., старший научный сотрудник научной клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования того же института. *Годков Михаил Андреевич* – д. м. н., заведующий научным отделом лабораторной диагностики того же института. *Романов Александр Александрович* – к. м. н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 того же института. *Курилова Оксана Александровна* – к. м. н., врач отделения анестезиологии-реанимации № 3 того же института. *Первакова Эльза Ибрагимовна* – к. м. н., заведующая научным отделением реанимации и интенсивной терапии для больных после трансплантации того же института. *Цурова Дина Халитовна* – к. м. н., научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии того же института.

Для корреспонденции: Клычникова Елена Валерьевна. Адрес: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3. Телефон: 8 (495) 628-34-15, 8 (916) 574-94-04. E-mail: ltazina@yandex.ru.

Khubutiya Mogeli Shalvovich – Corresponding Member of RAMSci, doct. of med. sci., professor, director of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Health Department of Moscow, Moscow, Russian Federation. *Abakumov Mikhail Mikhailovich* – doct. of med. sci., professor, Deputy director for Research, Head of the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute. *Klychnikova Elena Valer'evna* – cand. of med. sci., Head of the Scientific clinical and biochemical laboratory for emergency research methods at the same Institute. *Tarabrin Eugenii Aleksandrovich* – cand. of med. sci., Leading Researcher at the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute. *Tazina Elizaveta Vladimirovna* – cand. pharm. sci., senior researcher at the Scientific clinical and biochemical laboratory for emergency research methods at the same Institute. *Godkov Mikhail Andreevich* – doct. of med. sci., Head of the Scientific Department of laboratory diagnostics at the same Institute. *Romanov Aleksandr Aleksandrovich* – cand. of med. sci., Head at the same Department at the same Institute. *Kurilova Oksana Aleksandrovna* – cand. of med. sci., doctor at Department of anesthesiology and reanimation number 3 at the same Institute. *Pervakova Elsa Ibragimovna* – cand. of med. sci., Head of the Scientific Department of reanimation and intensive therapy for transplant patients at the same Institute. *Tsurova Dina Khalitovna* – cand. of med. sci., researcher at the Department of emergency thoracoabdominal surgery at the same Institute.

For correspondence: Klychnikova Elena Valer'evna. Address: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3. Phone: 8 (495) 628-34-15, 8 (916) 574-94-04. E-mail: ltazina@yandex.ru.

выполнялись по поводу: первичной легочной гипертензии, муковисцидоза (по 2 наблюдения), лимфангиолейомиоматоза, саркоидоза, идиопатического легочного фиброза (по 1 наблюдению).

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппаратами Primus (в операционной) и Evi-taXL (в отделении реанимации) в режиме с индивидуально подобранными параметрами. Параметры ИВЛ и биомеханики легких регистрировали в режиме реального времени с помощью мониторной системы.

Для иNO-терапии использовали сертифицированную газовую смесь NO–N₂ с концентрацией NO 1000 ppm (parts per million). Подачу иNO (5–20 ppm) осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора. Для обеспечения малого потока газа использовали систему Bedfont Nitric Oxide Inhaled Therapy Flow. Объемную скорость потока иNO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями электрохимического NO–NO₂-анализатора. Продолжительность иNO-терапии составила от 2 до 4 суток, средняя концентрация иNO – 30 ± 1 ppm.

Определение стабильных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови проводили по методу, согласно которому кадмий в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита [9]. Оценку кислотно-основного состояния и газов крови, определение MetHb, лактата в артериальной крови проводили на анализаторе ABL 800 Flex (Radiometer, Дания). Данные проанализированы с 1 по 10-е сутки после операции. В качестве контрольной группы обследовали 25 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 32,7 ± 8,6 лет, соотношение мужчины/женщины – 17/8.

Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10.0, Origin 6.1 и MS Excel. Сравнение исследуемой группы больных с контрольной группой проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи признаков использовали метод корреляци-

онного анализа Спирмена. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании концентрации NOx, MetHb и лактата в крови больных после ТЛ в динамике было обнаружено достоверное повышение уровня NOx в 3,6; 3,9; 4,3; 3,0 и 2,5 раза соответственно на 1; 2; 3; 4 и 5-е сутки после операции (табл. 1). Графически динамика уровня NOx после ТЛ отдельно у каждого больного представлена на рис. 1. Из рис. 1 видно, что на протяжении 5 суток после операции у всех больных уровень NOx в сыворотке крови был выше нормы, далее у 6 пациентов уровень NOx постепенно снижался и к 10-м суткам практически достигал нормальных значений. Концентрация MetHb оставалась в пределах нормы, уровень лактата достоверно повышался в 3,4; 2,3; 2,2; 1,4 и 2,0 раза соответственно на 1; 2; 3; 4 и 5-е сутки исследования (табл. 1).

Наши данные согласуются с данными Steudel W. et al., где показано, что значительная метгемоглобинемия или образование NO₂ редко встречается у пациентов, вдыхающих NO в дозах ≤ 80 ppm [10]. Проходя через альвеолярно-капиллярную мембрану, иNO может взаимодействовать с кислородом,

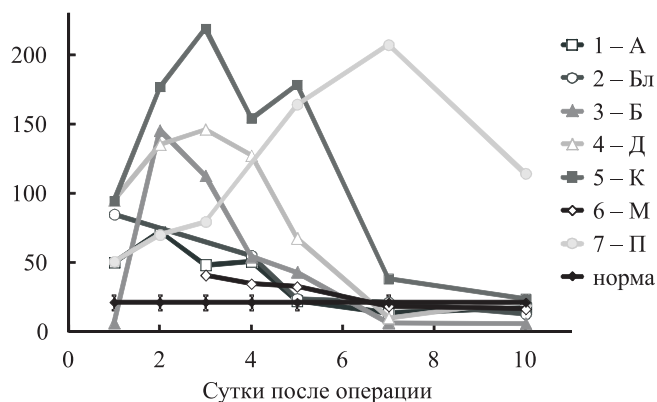


Рис. 1. Динамика уровня NOx у больных после ТЛ

Таблица 1

Динамика NOx, MetHb и лактата в группе больных (n = 4) после ТЛ
(данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха)

Показатель	Норма	Сутки						
		1	2	3	4	5	7	10
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70–23,62)	67,73* (50,48–87,30)	72,05* (71,02–103,63)	79,49* (63,87–112,80)	54,98* (52,78–91,09)	45,77* (23,49–91,75)	13,37 (11,69–110,29)	17,38 (15,11–44,94)
MetHb, %	1,3 (1,0–1,4)	1,5 (1,3–1,5)	1,5 (1,4–1,7)	1,0 (1,0–1,2)	1,1 (0,9–1,3)	1,0 (0,8–1,1)	0,7 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–1,0)
Лактат, ммоль/л	1,1 (0,9–1,2)	3,7 (1,9–5,7)*	2,5 (2,4–2,7)*	2,4 (2,1–2,8)*	1,5 (1,5–2,1)*	2,2 (1,9–2,3)*	1,3 (1,2–1,4)	1,4 (1,2–1,8)

Примечание. * p < 0,05 по отношению к норме.

образуя NOx, или вступать в связь с оксигемоглобином, образуя не только NOx, но и MetHb. Учитывая метаболизм иNO в организме, мы изучали взаимосвязь иNO с концентрацией MetHb в цельной крови и с NOx в сыворотке крови у больных после ТЛ.

В нашем исследовании в общей группе больных после ТЛ наблюдались следующие достоверные положительные корреляции: между иNO и концентрацией NOx, иNO и концентрацией MetHb, иNO и концентрацией лактата, концентрацией NOx и MetHb, концентрацией NOx и лактата, концентрацией MetHb и лактата (табл. 2). Эти данные указывают на метаболизм иNO в организме с образованием NOx и MetHb, который в свою очередь может приводить к увеличению концентрации лактата в крови за счет тканевой гипоксии.

Более того, в наших исследованиях обнаружены достоверные положительные корреляции отдельно у каждого больного после ТЛ:

- между иNO и концентрацией NOx у больных 2, 3, 4 (табл. 3);
- между иNO и концентрацией MetHb у больной 4 (табл. 3);
- между иNO и концентрацией лактата у больных 1, 4, 7 (табл. 3);
- между концентрацией NOx и MetHb у больной 1 и 4 (табл. 3);
- между концентрацией MetHb и лактата у больной 4 (табл. 3).

Полученные нами корреляции по конкретным больным также подтверждают тот факт, что иNO метаболизируется в организме с образованием главным образом NOx.

Несмотря на увеличение количества ТЛ, ежегодно проводимых во всем мире, необходимо проводить углубленные исследования метаболизма NO в сыворотке крови пациентов с успешными ТЛ и пациентов с острым или хроническим отторжением трансплантата. Изучению концентрации стабильных метаболитов NO у больных с ТЛ посвящено всего несколько работ. Так, De Andrade et al. [11] отмечали значительное увеличение концентрации общего NOx в бронхоальвеолярной жидкости, полученной при лаваже (БАЛ), и в сыворотке крови больных после ТЛ по сравнению с контролем. Эти же ученые показали, что концентрация NOx в сыворотке крови больных коррелирует со степенью воспаления дыхательных путей и фиброза вследствие отторжения трансплантата [12]. Reid et al. [13] подтвердили данные об увеличении уровня нитритов у больных после ТЛ, однако при выделении группы стабильных пациентов и пациентов с облитерирующим бронхиолитом только у последних наблюдалось значительное увеличение уровня нитритов в БАЛ. Повышение уровня циркулирующих нитратов наблюдалось в экспериментальных исследованиях на животных с острым клеточным отторжением трансплантата [14, 15].

Таблица 2

Взаимосвязь иNO, уровня NOx, MetHb и лактата в группе больных после ТЛ

	иNO	NOx	MetHb
NOx	R = 0,866; p = 0,012; (n = 7)	–	R = 0,870; p = 0,002; (n = 4)
MetHb	R = 0,840; p = 0,036; (n = 4)	R = 0,870; p = 0,002; (n = 4)	–
Лактат	R = 0,828; p = 0,042; (n = 4)	R = 0,767; p = 0,016; (n = 4)	R = 0,854; p = 0,003; (n = 4)

Таблица 3

Взаимосвязь иNO, уровня NOx, MetHb и лактата отдельно у каждого пациента после ТЛ

Пациенты	Корреляции					
	иNO и NOx	иNO и MetHb	иNO и лактат	NOx и MetHb	NOx и лактат	MetHb и лактат
1 – А	R = 0,545, p = 0,129	R = 0,521, p = 0,150	R = 0,698, p = 0,037	R = 0,720, p = 0,029	R = 0,550, p = 0,125	R = 0,418, p = 0,262
2 – Бл	R = 0,828, p = 0,042	R = 0,105, p = 0,843	R = 0,0, p = 1,0	R = 0,174, p = 0,742	R = -0,429, p = 0,397	R = -0,261, p = 0,618
3 – Б	R = 0,779, p = 0,013					
4 – Д	R = 0,853, p = 0,002	R = 0,880, p = 0,0008	R = 0,717, p = 0,020	R = 0,900, p = 0,0004	R = 0,581, p = 0,078	R = 0,732, p = 0,016
5 – К	R = 0,293, p = 0,573					
6 – М	R = 0,393, p = 0,441					
7 – П	R = -0,693, p = 0,039	R = 0,044, p = 0,911	R = 0,830, p = 0,006	R = -0,328, p = 0,389	R = -0,487, p = 0,183	R = 0,064, p = 0,871

В наших исследованиях у больных с ТЛ обнаружено достоверное повышение уровня NOx с 1-х по 5-е сутки после операции примерно в 3–4 раза и выявлена достоверная положительная корреляция между iNO и концентрацией NOx. Известно, что в синтезе эндогенного NO принимают участие нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS) и эндотелиальная (eNOS) изоформы синтазы оксида азота [16]. nNOS и eNOS поддерживают низкий стационарный уровень NO, который не превышает нескольких микромолей и необходим для поддержания биологических функций организма. iNOS экспрессируется во многих клетках (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, гладкомышечные клетки, сосудистый эндотелий) после иммунологических стимулов и при воспалении. При участии iNOS высвобождается большое количество NO, стационарный уровень NO при этом достигает сотни микромолей и поддерживается в течение от нескольких часов до нескольких дней, что зависит от длительности воздействия [17]. Заметное увеличение концентрации NOx в сыворотке крови больных на 1–5-е сутки после ТЛ, возможно, связано не только с метаболизмом iNO до NOx, а также с активацией iNOS, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что при использовании ингаляционного оксида азота у больных после трансплантации легких необходимо контролировать как концентрацию вводимого ингаляционного оксида азота и метгемоглобина в крови, так и уровень нитрита/нитрата. Обнаруженная положительная корреляция между концентрациями нитрит/нитрата и лактата в течение первых пяти суток после трансплантации легких требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuga T., Mohri M. Bradykinin-induced vasodilatation of human coronary arteries in vivo: role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 108–112.
2. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 489–509.
3. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
4. Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109: 3106–3111.
5. Young J.D., Sear J.W., Valvini E.M. Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76: 652–656.

6. Weinberger B., Laskin D.L., Heck D.E., Laskin J.D. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol. Sci.* 2001; 59 (1): 5–16.
7. Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., Rivera O., Thorn W.J., Chu P.M., Sams R.L. Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin. Chem.* 1999; 45 (3): 382–387.
8. Kirmse M., Hess D., Fujino Y., Kacmarek R.M., Hurford W.E. Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent Delivery System. *Chest.* 1998; 113 (6): 1650–1657.
9. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. *Вопр. биомед. химии.* 2004; 1: 79–85.
10. Steudel W., Hurford W.E., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1090–1121.
11. De Andrade J.A., Crow J.P., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Zhu S., Matalon S., Jackson R.M. Protein nitration, metabolites of reactive nitrogen species, and inflammation in lung allografts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2035–2042.
12. De Andrade J.A., Crow J., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Matalon S., Jackson R.M. Reactive nitrogen species, airway inflammation, and fibrosis in lung transplant. *Chest.* 2001; 120: 58–59.
13. Reid D., Snell G., Ward C., Krishnaswamy R., Ward R., Zheng L., Williams T., Walters H. Iron overload and nitric oxide-derived oxidative stress following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 840–849.
14. Wiklund L., Lewis D.H., Sjöquist P.O., Nilsson F., Tazelaar H., Miller V.M., McGregor C.G. Increased levels of circulating nitrates and impaired endothelium-mediated vasodilation suggest multiple roles of nitric oxide during acute rejection of pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16 (5): 517–523.
15. Worrall N.K., Boasquevisque C.H., Misko T.P., Sullivan P.M., Ferguson T.B. Jr., Patterson G.A. Inducible nitric oxide synthase is expressed during experimental acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 334–339.
16. Johnson M.L., Billiar T.R. Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis. *World J. Surg.* 1998; 22: 187–196.
17. Воспельникова Н.Д. Оксид азота как регулятор клеточных функций. Биохимические основы патологических процессов. Под ред. Е.С. Северина. М. Медицина. 2000; 10: 266–291.

REFERENCES

1. Kuga T., Mohri M. Bradykinin-induced vasodilatation of human coronary arteries in vivo: role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 108–112.
2. Cooke J.P., Dzau V.J. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 489–509.

3. *Rossaint R., Falke K.J., Lopez F., Slama K., Pison U., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
4. *Ichinose F., Roberts J.D. Jr., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004; 109: 3106–3111.
5. *Young J.D., Sear J.W., Valvini E.M.* Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76: 652–656.
6. *Weinberger B., Laskin D.L., Heck D.E., Laskin J.D.* The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol. Sci.* 2001; 59 (1): 5–16.
7. *Sokol G.M., Van Meurs K.P., Wright L.L., Rivera O., Thorn W.J., Chu P.M., Sams R.L.* Nitrogen dioxide formation during inhaled nitric oxide therapy. *Clin. Chem.* 1999; 45 (3): 382–387.
8. *Kirmse M., Hess D., Fujino Y., Kacmarek R.M., Hurford W.E.* Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent Delivery System. *Chest.* 1998; 113 (6): 1650–1657.
9. *Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu.* Method for determination of nitrite/nitrate (NOx) in serum. *Vopr. biomed. himii.* 2004; 1: 79–85 (in rus).
10. *Stuedel W., Hurford W.E., Zapol W.M.* Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology.* 1999; 91: 1090–1121.
11. *De Andrade J.A., Crow J.P., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Zhu S., Matalon S., Jackson R.M.* Protein nitration, metabolites of reactive nitrogen species, and inflammation in lung allografts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 2035–2042.
12. *De Andrade J.A., Crow J., Viera L., Bruce Alexander C., Randall Young K., McGiffin D.C., Zorn G.L., Matalon S., Jackson R.M.* Reactive nitrogen species, airway inflammation, and fibrosis in lung transplant. *Chest.* 2001; 120: 58–59.
13. *Reid D., Snell G., Ward C., Krishnaswamy R., Ward R., Zheng L., Williams T., Walters H.* Iron overload and nitric oxide-derived oxidative stress following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 840–849.
14. *Wiklund L., Lewis D.H., Sjöquist P.O., Nilsson F., Tazelaar H., Miller V.M., McGregor C.G.* Increased levels of circulating nitrates and impaired endothelium-mediated vasodilation suggest multiple roles of nitric oxide during acute rejection of pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16 (5): 517–523.
15. *Worrall N.K., Boasquevisque C.H., Misko T.P., Sullivan P.M., Ferguson T.B. Jr., Patterson G.A.* Inducible nitric oxide synthase is expressed during experimental acute lung allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 334–339.
16. *Johnson M.L., Billiar T.R.* Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis. *World J. Surg.* 1998; 22: 187–196.
17. *Vospel'nikova N.D.* Nitric oxide as a regulator of cellular functions. *Biohimicheskie osnovy patologicheskikh processov.* Pod red. E.S. Severina. M. Medicina. 2000; 10: 266–291 (in rus).

INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT FOLLOWING LIVER TRANSPLANTATION: PROFILE OF A SINGLE CENTER

Otan E., Usta S., Aydin C., Karakas S., Unal B., Mamedov R., Kayaalp C., Yilmaz S.

Inonu University, School of Medicine Dep of General Surgery and Institute for Liver Transplantation, Malatya, Turkey

Introduction. Despite the advances in antibiotherapy and critical care management, infectious complications remain among the leading complications after liver transplantation related with mortality and morbidity. This study analysis the incidence and pattern of infections and possible prognostic factors of infectious complications retrospectively in a single center. **Patients and Methods.** Results of 30 consecutive patients with a primary liver transplantation history in a single center between August 2011 and August 2012 and a positive culture result in the first month in the ICU were analysed retrospectively. **Results.** During the first 1 month stay in the ICU postoperatively 30 (13,63%) patients had at least 1 infection. Total number of infections were 68. Mortality rate of the infected patients was 53,3% (n = 16). Among these infections, 25 (36,76%) of them were in deep surgical sites. Eighteen of the 30 patients (60%) were infected with a single microorganism. Eleven patients (36,66%) had a single infection episode. Microorganism were gram negative in 52 (76,47%) of the infections, gram positive in 14 (20,58%) of the infections, rest of the 2 (2,94%) infections were due to Candidiasis. Among the possible risk factors contributing to mortality, there was a statistically significant difference (p < 0,001) between the platelet counts of the mortality and surviving groups of the patients. **Conclusion.** Infections are among the preventable risk factors for mortality and morbidity after liver transplantation. Our data reveals a significant relation between trombocytopenia and mortality among the infected patients. Further studies focusing on this relation would expose the mechanisms and any possible contribution in clinical management of the patients.

Key words: liver transplantation, infection, immunosuppression, intensive care.

INTRODUCTION

Liver transplantation (LT) is the curative treatment option for end stage liver disease. Despite the advances in immunosuppressive treatment and antibioprophyllaxy regimes, infectious complications remain to be the most frequent complication associated with significant increase in mortality and morbidity [1]. Vulnerability of the liver transplant patients to infections is related with technical difficulty of the procedure, preoperative abdominal contamination and underlying disease [1]. Most of the bacteremia episodes occur in first 3 months following transplantation with a rate of 33–68% [1, 2].

Following LT, overall mortality in relation with infection is reported from 30 to 53 % [3, 4].

The aim of this study was to examine the incidence and pattern of infections and prognostic factors associated with mortality following LT.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively analyzed 220 patients who had undergone liver transplantation between August 2011 and August 2012. Results of 30 consecutive patients with a primary liver transplantation history between August 2011 and August 2012 and a positive culture result in the first month in the ICU were included to the study.

Patients already under antibiotherapy with a history of preoperative infection and patients postoperatively hospitalised out of ICU were excluded from the study.

Data of age, gender, aetiology of the liver disease, type of transplantation (deceased, cadaveric), timing of surgery (emergent or elective), immunosuppressive regime, WBC, PLT, liver function test results on day of positive culture result, model for end stage liver disease (MELD) score, history of diabetes mellitus (DM), preoperative hospitalisation history, isolated microorganisms and infection sites were analysed retrospectively.

Immunosuppressive and Antibioprophyllaxy Protocol

Without a history of ongoing infection therapy, perioperative antibioprophyllactic regimen consisted of 1000 mg Ampicillin/sulbactam administered intravenously every 4 hours. Same regimen is continued postoperatively twice daily for 48 hours and discontinued in cases with no clinical signs for infection.

Immunosuppressive methylprednisolone treatment is initialised in the ICU at a dose of 100 mg/day is tapered according to the graft function status. On postoperative day 3, without any contraindication, tacrolimus 2 mg/day and cyclosporin 200 mg/day are initiated.

Microbiological Analysis

Blood culture testing was carried out with an automated microbiology growth and detection system (BACTEC™ Instrumented blood culture systems Sparks, MD. USA). Conventional methods were used for rest of the specimens. Antibiotic susceptibility was determined by minimum inhibitory concentration test.

RESULTS

Among 220 patients, 121 of them male (55%) and 99 were female (45%) with a mean age of 41,07 ± 17,89. Number of patients underwent living donor liver transplantation (LDLT) was 166 (75,45%) and cadaveric liver transplantation was 54 (24,54%). Among these liver transplantation operations, indication was acute liver failure in 132 (60%) patients and rest of the 88 patients (40%) underwent surgery as a result of elective conditions. During the first 1 month stay in the ICU postoperatively 30 (13,63%) patients had at least 1 infection. Total number of infections were 68. Seventeen (56,7%) of these patients were male and 13 (43,3%) were female with a mean age of 37,77 ± 21,08. Mortality rate was 53,3% (n = 16) among the infected patients. Among these infections, 25 (36,76%) of them were in deep surgical sites. Eighteen of the 30 patients (60%) were infected with a single microorganism. Eleven patients (36,66%) had a single infection episode. Microorganism were gram negative in 52 (76,47%) of the infections, gram positive in 14 (20,58%) of the infections, rest of the 2 (2,94%) infections were due to Candidiasis. Infection site disturbance and microbiological disturbance details of the infections are given in table 1 and 2.

Table 1

Site of Infection	n	%
Deep surgical site	25	36,76
Superficial surgical site	3	4,41
Bloodstream	24	35,29
Urinary	7	10,29
Sputum	4	5,88
Catheter	5	7,35
Total	68	100

Among the pre-, intra- and post-operative conditions contributing to mortality; microbiological disturbance details are given in table 3–9.

Discussion

Bacterial infections following liver transplantation remain among the leading preventable factors contributing to morbidity. More than half of the bacterial infections occur within the 1 st month after transplantation [5, 6]. In our study, rate of infection in the 1 st month among patients in the ICU was 13,63%. This relatively lower rate is thought to be related with the study design, where patients already under antibiotic therapy with a history of preoperative infection and patients postoperatively hospitalised out of ICU were excluded.

Although gram-positive bacteria have a predominance, there is a notable increase in incidence of blood-stream infections due to gram-negative organisms following liver transplantation [7–9]. Our study results reveal a significant gram-negative infections dominance with a rate of 76,47%. Among blood-stream

Table 2

Microbiological disturbance

Microorganism (gram stain + or –)	Sputum n (%)	Bloodstream n (%)	Urine n (%)	Surgical Site Infection		Catheter n (%)	Total n (%)
				Deep n (%)	Superficial n (%)		
<i>Pseudomonas</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	–	–	–	–	4 (5,88)
<i>E. coli</i> (–)	–	3 (4,41)	1 (1,47)	6 (8,82)	–	2 (3,03)	12 (17,64)
<i>Acinetobacter</i> (–)	3 (4,41)	8 (11,76)	1 (1,47)	8 (11,76)	1 (1,47)	1 (1,47)	22 (32,35)
<i>Clebsiella</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	2 (3,03)	4 (5,88)	1 (1,47)	1 (1,47)	12 (17,64)
<i>Enterococ</i> (+)	–	4 (5,88)	1(1,47)	3 (4,41)	–	1 (1,47)	9 (13,23)
<i>Candida</i>	–	–	1(1,47)	1 (1,47)	–	–	2 (3,03)
<i>Strep</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>S. aureus</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	1 (1,47)	–	2 (3,03)
<i>Proteus</i> (–)	–	–	1(1,47)	–	–	–	1 (1,47)
<i>Citrobacter</i> (–)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>Coag. (–) staph</i> (+)	–	–	–	2 (3,03)	–	–	2 (3,03)
Total (n)	5 (7,35)	24 (35,29)	7 (10,29)	24 (35,29)	3 (4,41)	5 (7,35)	68

For correspondence: Mamedov Ruslan. Address: Inonu Universitesi Tip Fakultesi, Turgut Ozal Tip Merkezi, Genel Cerrahi AD, Elazig Yolu 15. Km, 44280 Malatya, TURKEY
Tel: +905370466537. E-mail: rmamedov2001@yahoo.com

infections of our study, gram-negative microorganisms account for 75% (n = 18) of the cases.

Previous studies high-lighted the tendency and vulnerability to infections of LT patients as a result of technical complexity and immunosuppression [1, 10]. In our study, these conditions led to infections in 30 patients where *Acinetobacter* was the most frequent pathogen microorganism (Table 2).

Catheter related infections are reported to be the most frequent sites of bacteremia with an incidence of 23 to 30% followed by intra-abdominal/biliary infections with an incidence of 7 to 10% [2, 11]. In our study, catheters were the site for 7,35% of the infections, whereas intra-abdominal (deep-surgical) infections had

a relatively high incidence of 37,76%. This relatively high incidence is supposed to be associated with latent contamination in the abdominal cavity rather than failure in intensive care, as similarly stated in previous studies [12]. Although there have been several studies concerning the surveillance and risk factors of infections following liver transplantation, none of them stated a significant risk factor, which can be monitored during follow-up, related with mortality when liver transplant donors are infected.

In a study of Saner F.H., pulmonary infections following liver transplantation are stated to significantly deteriorate the outcome [13]. Our study based on patients' positive culture results were mostly from deep

Table 3

Microbiological Disturbance in Patients without Preoperative Hospitalisation History

Microorganism	Bloodstream	Urine	Cath	Total
<i>E. coli</i>	1	1	1	3
Total (n)	1	1	1	3

Table 4

Microbiological Disturbance in Diabetic Patients

Microorganism	Bloodstream	Urine	Surgical Site Infection		Cath	Total
			Deep	Superficial		
<i>Pseudomonas</i>	–	–	1	–	–	1
<i>E. coli</i>	1	1	–	–	–	2
<i>Acinetobacter</i>	–	–	2	–	–	2
<i>Clebsiella</i>	–	–	–	–	1	1
<i>Enterococ</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Candida</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Strep</i>	1	–	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
Total (n)	4	1	4	–	1	10

Table 5

Microbiological Disturbance in Patients with Preoperative Hospitalisation History

Microorganism	Sputum	Bloodstream	Surgical Site Infection		Cath	Total
			Deep	Superficial		
<i>Pseudomonas</i>	–	1	–	–	–	1
<i>E. coli</i>	–	1	1	–	1	3
<i>Acinetobacter</i>	–	3	5	–	–	8
<i>Clebsiella</i>	1	1	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	1	3
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	1	–	–	2
<i>Coag. (-) Staph</i>	–	–	1	–	–	1
Total (n)	1	13	10	–	3	27

Table 6

Microbiological Disturbance in Patients with Living Donor Liver Transplantation

Microorganism	Sputum	Bloodstream	Urine	Surgical Site Infection		Cath	Total
				Deep	Superficial		
<i>E. coli</i>	–	2	1	1	–	1	5
<i>Acinetobacter</i>	–	3	–	3	–	–	6
<i>Clebsiella</i>	1	1	–	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	–	1	–	–	2
<i>Coag. (-) Staph</i>	–	–	–	2	–	–	2
Total (n)	1	13	1	8		2	25

Table 7

Microbiological Disturbance in Patients with Cadaveric Liver Transplantation

Microorganism	Bloodstream	Surgical Site Infection		Cath	Total
		Deep	Superficial		
<i>Pseudomonas</i>	1	–	–	–	1
<i>E. coli</i>	–	–	–	1	1
<i>Acinetobacter</i>	–	2	–	–	2
<i>Enterococ</i>	–	–	–	1	1
Total (n)	1	2	–	2	5

Table 8

Comparrison of pre- and post-operative conditions among intected patients contributing to mortality

Condition	Mortality group (n, %)	Surviving group (n, %)	p value
Diabetes mellitus history	5 (31,3%)	6 (42,9%)	0,51
Preoperative hospitalisation history	15 (93,8%)	12 (85,7%)	0,46

Table 9

Comparrison of possible risk factors contributing to mortality among infected patients

Condition	Mortality group	Surviving group	p value
WBC	11 230 ± 10 690	8900 ± 4810	0,45
Plt	51 750 ± 46 393	108 000 ± 92 530	0,04 *
AST	314,06 ± 52,5	290,79 ± 57,00	0,92
ALT	230,63 ± 78,0	200,64 ± 103,0	0,83
T. bil.	11,02 ± 9,64	5,56 ± 4,69	0,064
MELD score	28,44 ± 13,74	25,07 ± 10,16	0,45

surgical site and blood samples collected in case of suspicion for infection. On the other hand, the mentioned study defines pneumonia based on pulmonary infiltrates with clinical symptoms of lower respiratory infection, without positive culture result. Bloodstream infections were the second most frequent site for infection (Table 1), some of which are a result of respiratory tract infection related bacteremia.

In our study, overall *Acinetobacter* species infections of any site had the highest relation with mortality. Study about bloodstream infections among transplant recipients by Moreno A et al emphasize that bloodstream infections caused by multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* are associated with significantly higher mortality and increase of stated nosocomial

infections is a worldwide problem resulting in higher mortality and morbidity rates following liver transplantation [11].

Our study reveals a significant relation between thrombocytopenia and mortality (Table 9). We believe that low platelet count would be a remarkable predictor for mortality among infected patients following liver transplantation.

Statement for Conflict of Interest:

Hereby we certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

REFERENCES

1. Kim Y.J., Kim S.I., Wie S.H. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2008; 10: 316–324.
2. Linares L., Garc í a-Goz J.F., Cervera C. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 2009; 41: 2262–2264.
3. Patel R., Paya C.V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 86–124.
4. Syndman D.R. Infection in solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 1999; 1: 21–28.
5. Rhee K.W., Oh S.H., Kim K.M. Early bloodstream infection after pediatric living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 794–796.
6. George D.L., Arnow P.M., Fox A.S. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev. Infect. Dis.* 1991 May–Jun; 13 (3): 387–396.
7. Sganga G., Spanu T., Bianco G. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplantataion Proceedings*. 2012; 44: 1973–1976.
8. Wade J.J., Rolando N., Hayllar K. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995; 21: 1328–1336.
9. Soong R.S., Chan K.M., Chou H.S. The risk factors for early infection in adult living donor liver transplantation recipients. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 784–786.
10. Patel G., Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33: 111–124.
11. Moreno A., Cervera C., Gavald á J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am. J. Trans.* 2007; 7: 2579–2586.
12. Winston D.J., Emmanouilides C., Busuttil R.W. Infections in liver transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 1077–1189.
13. Saner F.H., Damink S., Pavlakovic G. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008; 85 (11): 1564–1568.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ОДНОГО ЦЕНТРА

Отан Е., Уста С., Айдин Ц., Каракас С., Унал Б., Мамедов Р., Кайалл Ц., Юилмаз С.
 Университет Иненю (ректор – проф. Джемил Челик), Институт трансплантации печени, г. Малатья, Турция

Цель исследования – провести ретроспективный анализ заболеваемости и характер инфекции, а также возможных прогностических факторов летальности в условиях одного центра. **Материалы и методы исследования.** Ретроспективно были изучены результаты лечения 220 пациентов с трансплантацией печени в период между августом 2011 года и августом 2012-го. У 30 пациентов наблюдались инфекционные осложнения с положительными результатами посевов в первый месяц интенсивной терапии в условиях одного центра. **Результаты исследования.** В течение первого месяца пребывания в отделении интенсивной терапии после операции 30 (13,63%) пациентов имели по крайней мере одну инфекцию. Общее число случаев инфекции было 68. Смертность среди инфицированных пациентов составила 53,3% (n = 16). Среди этих инфекций 25 (36,76%) были интраабдоминальными. Восемнадцать из 30 пациентов (60%) были инфицированы одним возбудителем. Одиннадцать пациентов (36,66%) имели один эпизод инфекции. Микроорганизмы были грамотрицательными в 52 (76,47%) случаях, грамположительными в 14 (20,58%) случаях, остальные 2 случая (2,94%) инфекций были обусловлены кандидозом. Среди возможных факторов риска, влияющих на смертность, была статистически достоверно выявлена (p < 0,001) связь между количеством тромбоцитов и летальностью пациентов. **Заключение.** Инфекции являются одними из предотвратимых факторов риска смертности и заболеваемости после трансплантации печени. Наши данные свидетельствуют о значимой связи между тромбоцитопенией и смертностью среди инфицированных пациентов. Дальнейшие исследования, посвященные этому вопросу, внесут весомый вклад в клиническое ведение таких больных в будущем.

Ключевые слова: пересадка печени, инфекция, иммуносупрессия, интенсивная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени является общепризнанным методом лечения больных с заболеваниями печени в терминальной стадии. Одной из характерных особенностей и условием успешного лечения таких больных является необходимость применения иммунодепрессантов на протяжении остального периода жизни. Однако с применением такого рода препаратов возникает проблема инфекционных осложнений, которые, по данным некоторых авторов, являются одними из самых частых в послеоперационном периоде и приводят к повышению уровня смертности [1]. Положение таких пациентов усложняется специфичностью данной операции, а также тем фактом, что большинство больных имеют инфекционные осложнения еще в дооперационном периоде [1]. Большинство эпизодов бактеремии встречаются в течение первых трех месяцев после операции, и частота их находится в пределах от 33 до 68% [1, 2]. Смертность после операции трансплантации печени от инфекционных осложнений составляет, по разным данным, от 30 до 53% [3, 4].

Целью данного исследования явилось выявление частоты и характера инфекционных осложнений, а также некоторых прогностических факторов, влияющих на послеоперационную летальность

больных после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно были анализированы результаты 220 больных, находившихся на лечении в период с августа 2011-го по август 2012 года. Пациентов с первичной трансплантацией печени, у которых посевы дали положительный результат в течение первого месяца после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии (РИТ), было 30. Пациенты, получавшие антибиотикотерапию в дооперационном периоде, и пациенты, которые были повторно госпитализированы с инфекционными осложнениями в другие отделения, были исключены из исследования.

Ретроспективно были проанализированы возраст, пол, этиология заболевания, вид трансплантации (от живого донора, трупная пересадка), характер операции (экстренная, плановая), режим иммуносупрессии, количество лейкоцитов, тромбоцитов, показатели функциональной активности печени в день положительного ответа посева, шкала MELD, наличие сахарного диабета, вид инфекции, а также характер и область поражения.

Протокол применения иммуносупрессантов и антибиотикотерапия

Режим антибиотикотерапии у больных без наличия инфекционных осложнений в анамнезе состоял из дооперационного назначения ампициллина сульбактама в дозировке 1000 мг внутривенно каждые 4 часа. Этот режим продолжался в послеоперационном периоде дважды в день в течение 48 часов и прекращался в случаях отсутствия признаков инфекции.

Лечение метилпреднизолоном начиналось в отделении реанимации и интенсивной терапии в дозе 100 мг в день и регулировалось в соответствии с функциональным состоянием печени. На третьи сутки послеоперационного периода при отсутствии противопоказаний назначался такролимус по 2 мг в день или циклоспорин по 200 мг в день.

Микробиологический анализ

Посевы крови были исследованы системой с автоматическим ростом и распознаванием культуры (BACTEC™ Instrumented blood culture systems Sparks, MD, USA). Для тестирования образцов использовались конвенциональные методы. Антибиотикочувствительность определялась минимумом концентрации препарата, при котором наблюдалась задержка роста инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 220 больных большую часть составили мужчины – 121 (55%), женщин – 99 (45%). Средний возраст больных составил 41,07 ± 17,89 лет. Больных,

которым была проведена пересадка печени от живого донора, было 166 (75,45%), трупная пересадка печени была проведена 54 больным, что составило 24,54%. 132 (60%) пациента были прооперированы в экстренном порядке по поводу острой печеночной недостаточности, остальные 88 пациентов, что составило 40%, были оперированы в плановом порядке. Общее количество инфекционных осложнений составило 68. В течение первого месяца в отделении РИТ у 30 (13,63%) больных при положительном посеве была обнаружена как минимум одна инфекция. Из них 17 (56,7%) были мужчины и 13 (43,3%) – женщины. Средний возраст этих больных составил 37,77 ± 21,08 лет. Летальность в этой группе больных составила 53,3% (n = 16). 25 (36,76%) инфекционных эпизодов были связаны с интраабдоминальным поражением. 18 (60%) из 30 больных были инфицированы одним микроорганизмом. 11 пациентов (36,66%) имели один эпизод инфицирования. Из высеянных микроорганизмов в 52 (76,47%) случаях была выявлена грамотрицательная флора, грамположительная – в 14 (20,58%) случаях, в остальных 2 (2,94%) случаях был выявлен кандидоз (табл. 1, 2).

Таблица 1

Локализация инфекции

Локализация	n	%
Интраабдоминальная	25	36,76
Инфекция поверхностных слоев	3	4,41
Кровь	24	35,29
Моча	7	10,29
Мокрота	4	5,88
Катетеры	5	7,35
Общее количество	68	100

Таблица 2

Результаты посевов различных локализаций

Микроорганизмы (грам + или грам –)	Мокрота n (%)	Кровь n (%)	Моча n (%)	Хирургическая инфекция		Катетеры n (%)	Общее количество n (%)
				Глубокая n (%)	Поверхностная n (%)		
<i>Pseudomonas</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	–	–	–	–	4 (5,88)
<i>E. coli</i> (–)	–	3 (4,41)	1 (1,47)	6 (8,82)	–	2 (3,03)	12 (17,64)
<i>Acinetobacter</i> (–)	3 (4,41)	8 (11,76)	1 (1,47)	8 (11,76)	1 (1,47)	1 (1,47)	22 (32,35)
<i>Clebsiella</i> (–)	1 (1,47)	3 (4,41)	2 (3,03)	4 (5,88)	1 (1,47)	1 (1,47)	12 (17,64)
<i>Enterococ</i> (+)	–	4 (5,88)	1(1,47)	3 (4,41)	–	1 (1,47)	9 (13,23)
<i>Candida</i>	–	–	1(1,47)	1 (1,47)	–	–	2 (3,03)
<i>Strep</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>S. aureus</i> (+)	–	1 (1,47)	–	–	1 (1,47)	–	2 (3,03)
<i>Proteus</i> (–)	–	–	1(1,47)	–	–	–	1 (1,47)
<i>Citrobacter</i> (–)	–	1 (1,47)	–	–	–	–	1 (1,47)
<i>Coag. (–) staph</i> (+)	–	–	–	2 (3,03)	–	–	2 (3,03)
Общее количество (n)	5 (7,35)	24 (35,29)	7 (10,29)	24 (35,29)	3 (4,41)	5 (7,35)	68

Для корреспонденции: Мамедов Руслан Айдын оглы. Адрес: Университет Ипоци, Институт трансплантации печени, 44280 Малатья, Турция
Tel: +905370466537. E-mail: rmamedov2001@yahoo.com

До-, интра- и послеоперационные состояния пациентов, способствующие повышению риска летальности, и инфекционные осложнения приведены в табл. 3–9.

Таблица 3

Микробиологическая картина пациентов без дооперационной госпитализации в анамнезе

Микроорганизм	Кровь	Моча	Катетеры	Общее количество
<i>E. coli</i>	1	1	1	3
Общее число	1	1	1	3

ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериальные инфекции после трансплантации печени находятся среди лидирующих причин смертности больных. Более половины инфекционных осложнений приходится на первый месяц послеоперационного периода [5, 6]. По нашим результатам, инфекционные осложнения первого месяца после трансплантации в условиях РИТ составили 13,63%. Этот относительно низкий процент осложнений, как полагаем, связан с тем, что в нашем исследовании были исключены пациенты

Таблица 4

Результаты посева у больных с сахарным диабетом

Микроорганизмы	Кровь	Моча	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
			глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	–	–	1	–	–	1
<i>E. coli</i>	1	1	–	–	–	2
<i>Acinetobacter</i>	–	–	2	–	–	2
<i>Clebsiella</i>	–	–	–	–	1	1
<i>Enterococ</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Candida</i>	1	–	–	–	–	1
<i>Strep</i>	1	–	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
Общее количество	4	1	4	–	1	10

Таблица 5

Микробиологическая картина пациентов с дооперационной госпитализацией в анамнезе

Микроорганизм	Мокрота	Кровь	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
			глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	–	1	–	–	–	1
<i>E. Coli</i>	–	1	1	–	1	3
<i>Acinetobacter</i>	–	3	5	–	–	8
<i>Clebsiella</i>	1	1	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	1	3
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	1
<i>S. aureus</i>	–	–	1	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	1	–	–	2
<i>Coag. (–) Staph</i>	–	–	1	–	–	1
Общее количество	1	13	10	–	3	27

Таблица 6

Результаты посева пациентов после ОТП от живого донора

Микроорганизмы	Мокрота	Кровь	Моча	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
				глубокая	поверхностная		
<i>E. coli</i>	–	2	1	1	–	1	5
<i>Acinetobacter</i>	–	3	–	3	–	–	6
<i>Clebsiella</i>	1	1	–	1	–	1	4
<i>Enterococ</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Candida</i>	–	2	–	–	–	–	2
<i>Strep</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Proteus</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>Citrobacter</i>	–	1	–	1	–	–	2
<i>Coag. (–) Staph</i>	–	–	–	2	–	–	2
Общее количество	1	13	1	8	–	2	25

Таблица 7

Результаты посева пациентов после трупной ОТП

Микроорганизмы	Кровь	Хирургическая инфекция		Катетеры	Общее количество
		глубокая	поверхностная		
<i>Pseudomonas</i>	1	–	–	–	1
<i>E. coli</i>	–	–	–	1	1
<i>Acinetobacter</i>	–	2	–	–	2
<i>Enterococ</i>	–	–	–	1	1
Общее количество	1	2	–	2	5

Таблица 8

Сравнение до- и послеоперационных факторов среди инфицированных пациентов, приводящих к летальности

Факторы	Группа погибших пациентов (n, %)	Группа выживших пациентов (n, %)	p
Сахарный диабет	5 (31,3%)	6 (42,9%)	0,51
Дооперационная госпитализация	15 (93,8%)	12 (85,7%)	0,46

Таблица 9

Сравнение возможных факторов риска, приводящих к летальности

Фактор риска	Группа погибших пациентов	Группа выживших пациентов	p
Лейкоциты	11230 ± 10690	8900 ± 4810	0,45
Тромбоциты	51750 ± 46393	108000 ± 92530	0,04*
AST	314,06 ± 52,5	290,79 ± 57,00	0,92
ALT	230,63 ± 78,0	200,64 ± 103,0	0,83
Общий билирубин	11,02 ± 9,64	5,56 ± 4,69	0,064
MELD	28,44 ± 13,74	25,07 ± 10,16	0,45

с антибиотикотерапией в дооперационном периоде и больные, повторно госпитализированные с инфекционными осложнениями в другие отделения. Хотя нами было выявлено преобладание грамположительной инфекции у пациентов, заметным при посеве крови оказалось увеличение количества инфекционных осложнений грамотрицательной флорой. При посеве крови грамотрицательные бактерии были выявлены в 75% случаев (n = 18). Предыдущие исследования показали тенденции и уязвимость больных с ОТП к инфекции в результате технической сложности проводимых операций и иммуносупрессии [1, 10]. В нашем исследовании эти условия привели к инфекции у 30 больных, где *Acinetobacter* был наиболее частым патогенным микроорганизмом (табл. 2). Катетерная инфекция описывается как наиболее частая причина бактериемии с частотой от 23 до 30%, со следующими за ними внутрибрюшной и билиарной инфекцией на уровне от 7 до 10% [2, 11]. В нашем случае катетеры стали причиной развития инфекционных осложнений в 7,35% случаев, в то время как глубокая хирургическая (интраабдоминальная) инфекция находилась на уровне 37,76%. Такая относительно высокая заболеваемость, как предполагается, связана со латентной инфекцией в брюшной полости, а не с врачебной ошибкой в диагностике в отделении РИТ, как отмечалось в предыдущих исследованиях [12]. Хотя существуют данные, касающиеся наблюдения и факторов риска инфекции в результате пересадки печени, ни в одном из них не был указан значительный фактор риска, который может служить в качестве мониторинга контроля смертности в случаях инфицирования донорских органов. В исследованиях Saner F.H. указывается, что легочные осложнения

значительно ухудшают результаты лечения больных после ОТП [13]. Наше исследование базировалось на результатах положительных посевов пациентов в основном из интраабдоминальных проб и проб крови. С другой стороны, диагноз пневмонии основывался при наличии легочных инфильтратов с клиническими симптомами инфекции нижних дыхательных путей даже без позитивного результата посева. Инфекции крови стоят на втором месте по встречаемости (табл. 1), некоторые из них являются результатом инфекции респираторного тракта, связанной с бактериемией. По нашим данным, инфекции, вызванные *Acinetobacter*, при любой локализации имеют наиболее высокий риск летального исхода. Исследование инфекций в крови среди реципиентов, проведенные Moreno A., подчеркивают, что инфекции, вызванные устойчивыми сразу к нескольким антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa* или *Acinetobacter baumannii*, приводят к значительно более высокой смертности, и увеличение указанных внутрибольничных инфекций является проблемой во всем мире [11]. Наши исследования показали сильную взаимосвязь между тромбоцитопенией и летальностью (табл. 9).

Мы полагаем, что количество тромбоцитов может быть фактором в оценке критериев летальности среди инфицированных пациентов после трансплантации печени.

Заявление о конфликте интересов

Настоящим мы подтверждаем, что конфликта интересов и финансовой поддержки, касающихся проводимой нами дискуссии, в материалах статьи нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim Y.J., Kim S.I., Wie S.H. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single-center experience. *Transplant Infectious Disease*. 2008; 10: 316–324.
2. Linares L., Garcia-Goz J.F., Cervera C. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 2009; 41: 2262–2264.
3. Patel R., Paya C.V. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10: 86–124.
4. Syndman D.R. Infection in solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 1999; 1: 21–28.
5. Rhee K.W., Oh S.H., Kim K.M. Early bloodstream infection after pediatric living donor liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 794–796.
6. George D.L., Arnow P.M., Fox A.S. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. *Rev. Infect. Dis.* 1991 May–Jun; 13 (3): 387–396.
7. Sganga G., Spanu T., Bianco G. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplantation Proceedings*. 2012; 44: 1973–1976.
8. Wade J.J., Rolando N., Hayllar K. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology*. 1995; 21: 1328–1336.
9. Soong R.S., Chan K.M., Chou H.S. The risk factors for early infection in adult living donor liver transplantation recipients. *Transplantation proceedings*. 2012; 44: 784–786.
10. Patel G., Huprikar S. Infectious complications after orthotopic liver transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33: 111–124.
11. Moreno A., Cervera C., Gavaldá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am. J. Trans.* 2007; 7: 2579–2586.
12. Winston D.J., Emmanouilides C., Busuttill R.W. Infections in liver transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 1077–1189.
13. Saner F.H., Damink S., Pavlakovic G. Pulmonary and blood stream infections in adult living donor and cadaveric liver transplant patients. *Transplantation*. 2008; 85 (11): 1564–1568.

ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений, успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачебные и научные кадры.

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельство о повышении квалификации.

В заявке указываются:

- Ф. И. О. врача,
- место работы,
- должность,
- адрес учреждения,
- продолжительность и сроки обучения,
- гарантия оплаты обучения,
- требуется ли гостиница.

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕЛЯТАХ ПЕРВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИМПЛАНТИРУЕМОГО ОСЕВОГО НАСОСА

*Иткин Г.П.¹, Шемакин С.Ю.¹, Шохина Е.Г.¹, Бурцев В.И.¹, Аврамов П.В.¹,
Волкова Е.А.¹, Евлюхин Д.В.¹, Шмерко Н.П.¹, Мальгичев В.А.²*

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

(директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² ООО «ДОНА-М» (генеральный директор – А.М. Невзоров), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка функционирования первого отечественного имплантируемого осевого насоса для обхода левого желудочка сердца в экспериментах на телятах. **Материалы и методы.** 18 телятам в возрасте 90–120 дней, весом 95 ± 5 кг выполнена имплантация осевого насоса по схеме «левый желудочек – аорта» в паракорпоральном и имплантированном в грудную полость вариантах. Испытывали две модели осевого насоса. Модель 1 – насос с цилиндрическими опорами и удлиненным спрямителем потока, модель 2 – с шаровыми опорами и измененной конструкцией рабочего колеса и спрямителя потока. **Результаты.** В первой серии ($n = 12$) испытывали модель 1. Длительность экспериментов составила $4,9 \pm 5,3$ суток, максимальная 16 суток. Эксперименты заканчивали в связи с интраоперационной фибрилляцией сердца ($n = 3$), некупированным острым кровотечением ($n = 3$), $60 \pm 15\%$ снижением объемного расхода крови через насос ($n = 6$) из-за тромбоза насоса ($n = 5$) и выходной магистрали ($n = 1$), в 3 случаях из 5 в сочетании с механическим износом цилиндрических опор. Во второй серии ($n = 6$) испытывали модель 2. В 4 экспериментах из 6 длительность составила $74,5 \pm 29$ суток. Один эксперимент закончили в связи с интраоперационной фибрилляцией сердца. Один эксперимент планомерно закончили на 8-е сутки. В 5 экспериментах тромбоз насоса и механический износ опор отсутствовали. Морфологические и гистологические исследования почек, печени и легких 5 экспериментов второй серии не выявили наличия зон ишемии и тромбоземболии. **Заключение.** Результаты второй серии экспериментов можно рассматривать в качестве предклинической апробации первого отечественного имплантируемого осевого насоса для обхода левого желудочка сердца.

Ключевые слова: механическая поддержка кровообращения, насосы непрерывного потока, паракорпоральное подключение насоса, имплантируемый осевой насос.

THE FIRST DOMESTIC IMPLANTABLE AXIAL FLOW PUMP: RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES IN CALVES

*Itkin G.P.¹, Shemakin S.Ju.¹, Shokhina E.G.¹, Burcev V.I.¹, Avramov P.V.¹,
Volkova E.A.¹, Evljukhin D.V.¹, Shmerko N.P.¹, Mal'gichev V.A.²*

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² ООО «ДОНА-М», (director – A.M. Nevzorov) Moscow, Russian Federation

Aim of our experimental study was evaluation of the first domestic implantable axial pump as a left ventricle assist device in calves. **Materials and methods.** 18 calves 90–120 days of age, weighing 95 ± 5 kg were exposed to implantation of an axial pump under the scheme «left ventricular – aorta» in paracorporeal and implantable in chest cavity versions. Two models of the pump were tested. Model 1 is a pump with cylindrical bearings and elongated straightener, model 2 had ball bearings and modified design of impeller and straightener. **Results.** In the first series ($n = 12$) the pump model 1 was tested. The duration of experiments was $4,9 \pm 5,3$ days, maximal duration was 16 days. The experiments were finalized due to intraoperation cardiac fibrillation ($n = 3$), uncropped acute bleeding ($n = 3$), lowering of blood flow through the pump of $60 \pm 15\%$ ($n = 6$) because of thrombosis of the pump ($n = 5$) and outlet line ($n = 1$), in 3 cases of 5, combined with mechanical wear of bearings. In the second series ($n = 6$) the pump model 2 was tested. In 4 experiments of 6 the duration was $74,5 \pm 29$ days. One experiment was finalized due to intraoperation cardiac fibrillation. Another one experiment was finalized on 8 day as planned. In 5 experiments there was absence of either thrombosis or mechanical wear of bearings.

Morphological and histological examination of the kidneys, liver and lungs in the 5 experiments of second series did not reveal the presence of zones of ischemia or thromboembolia. **Conclusion.** The results of the second series can be treated as preclinical testing of the first domestic implantable axial pump as a left ventricle assist device in calves.

Key words: mechanical circulatory support, continuous flow pump, paracorporeal pump connection, implantable axial pump.

ВВЕДЕНИЕ

Методы механической поддержки кровообращения (МПК) для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, особенно в терминальной стадии, в течение последнего десятилетия нашли широкое применение [1]. В клинической практике подобные системы используются в нескольких направлениях:

- в качестве «моста к трансплантации сердца»;
- «моста к восстановлению» пораженного миокарда (bridge to recovery);
- для постоянной имплантации пациентам, имеющим противопоказания к пересадке донорского сердца (bridge to destination).

Исследования INTERMAC, проведенные в период с 2006-го по 2011 гг., показали [2], что в период 2006–2008 гг. для длительной имплантации применяли системы вспомогательного кровообращения на базе насосов пульсирующего типа. Однако начиная с 2009 г. использование для этих целей насосов непрерывного потока выросло до 90–95%. Это связано со значительными преимуществами этих насосов по сравнению с пульсирующими насосами и прежде всего, с более высокой надежностью

и большим ресурсом работы (в насосах только одна движущаяся деталь).

Кроме того, насосы непрерывного потока имеют меньший вес и габариты (что позволяет имплантировать их в грудную полость даже пациентам с небольшой поверхностью тела) и относительно более низкое потребление энергии.

К сожалению, применение импортных систем для длительной механической поддержки кровообращения в России ограничено в связи с высокой стоимостью данных систем – 200–300 тыс. долл. США. Поэтому перед нами была поставлена задача создания отечественного носимого аппарата для длительной механической поддержки кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса, более доступного по стоимости по сравнению с зарубежными аналогами [3–5]. В результате были созданы модели имплантируемого осевого насоса и проведена оценка их функционирования в экспериментах на телятах [6].

Для насосов вспомогательного кровообращения основными параметрами испытаний являются оценка травмы форменных элементов крови и образование тромбов на поверхностях, контактирующих с кровью.

Иткин Георгий Пинкусович – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией биотехнических систем ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Шемакин Сергей Юрьевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца (зав. – проф. Э.Н. Казаков) того же центра. *Шохина Елена Геннадьевна* – к. б. н., ст. н. с. лаборатории биотехнических систем того же центра. *Бурцев Вячеслав Иванович* – м. н. с. лаборатории биотехнических систем того же центра. *Аврамов Павел Васильевич* – заведующий экспериментально-биологической лабораторией с виварием того же центра. *Волкова Елена Алексеевна* – заведующая лабораторией подготовки и проведения экспериментальных исследований того же центра. *Евлюхин Дмитрий Валерьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации (зав. отд. – д. м. н. В.Н. Попцов) того же центра. *Шмерко Наталья Петровна* – к. м. н., заведующая клинико-диагностической лабораторией того же центра. *Мальгичев Владимир Алексеевич* – ведущий инженер ООО «ДОНА-М» (генеральный директор А.М. Невзоров), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

Itkin Georgy Pinkusovich – doct. of biol. sci., professor, head of Biotechnical systems laboratory of Academician V.I. Schumakov Federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Shemakin Sergey Yur'evich* – cand. of med. sci., senior research fellow of Division of cardiac surgery № 3 (head – prof. E.N. Kazakov) at the same Center. *Shokhina Elena Gennad'evna* – cand. of biol. sci., senior research fellow of Biotechnical systems laboratory at the same Center. *Burcev Vjacheslav Ivanovich* – junior research fellow at the same department at the same Center. *Avramov Pavel Vasilevich* – Head of the experimental and biological laboratory with vivarium the same Center. *Volkova Elena Alekseevna* – Head of the Laboratory of preparation and pilot studies at the same Center. *Evljukhin Dmitriy Valer'evich* – physician anesthesiologist Department of Anesthesiology and Resuscitation (Head – doct. of med. sci. V.N. Poptsov) at the same Center. *Shmerko Natal'ja Petrovna* – cand. of med. sci., Head of clinical diagnostic laboratory at the same Center. *Mal'gichev Vladimir Alekseevich* – chief engineer «DONA-M» Inc. (general director – A.M. Nevzorov), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Itkin George Pinkusovich. Russia, 123182, Moscow. Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основным элементом осевого насоса является рабочее колесо с лопатками, которое служит источником передачи энергии вращения потоку крови и определяет направление его вращения (рис. 1). Рабочее колесо с двух сторон установлено в опорах – подшипниках, иммерсированных в кровоток. За лопатками рабочего колеса установлен спрямитель потока, представляющий собой стационарный элемент с лопатками, направление которых противоположно направлению вращающегося потока крови, и таким образом происходит «обратная раскрутка» потока, преобразующая кинетическую энергию вращающегося потока в потенциальную энергию давления.

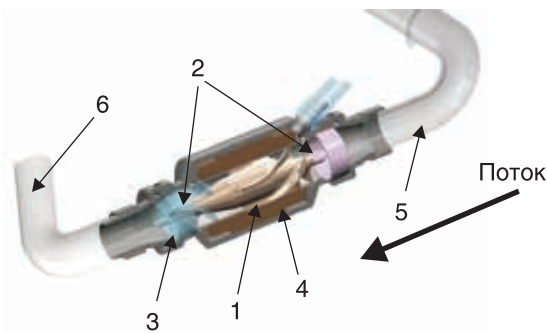


Рис. 1. Трехмерная твердотельная модель осевого насоса: 1 – рабочее колесо насоса; 2 – подшипниковые узлы; 3 – спрямитель потока; 4 – статор электродвигателя; 5 – входная канюля; 6 – сосудистый протез

При конструировании насоса особое внимание уделялось проектированию конструкции подшипникового узла, который создавали с точки зрения минимизации трения и износа подшипниковой пары. Статор электродвигателя постоянного тока интегрирован в корпус насоса, а постоянные магниты двигателя вмонтированы в рабочее колесо.

Основные элементы осевого насоса изготовлены из титана ВТ6, трущиеся поверхности опор из комохрома CoCrMo. Для снижения вероятности тромбообразования на детали осевого насоса, контактирующие с кровью, нанесено алмазоподобное наноструктурированное покрытие [7].

В процессе работы были исследованы две модели насоса. В модели 1 подшипниковые узлы были выполнены в виде цилиндрических опор, конструкция спрямителя потока выбрана удлиненной относительно рабочего колеса. Конструкция рабочего колеса и спрямителя потока модели 1 определялась предварительными исследованиями течения крови в полостях 3-мерной твердотельной модели осевого насоса.

В модели 2 в конструкции насоса были использованы подшипниковые узлы на шаровых опорах,

изменена конструкция рабочего колеса и спрямителя потока.

В первой серии ($n = 12$) хронических экспериментов на телятах исследовали модель 1, во второй серии ($n = 6$) исследовали модель 2. Эксперименты выполняли на телятах в возрасте 90–120 дней, весом 95 ± 5 кг.

В обеих сериях были выполнены два варианта подключения насоса к сердечно-сосудистой системе животного: паракорпоральный и имплантируемый в грудную полость. Принятая схема паракорпорального подключения осевого насоса с периодической его заменой предназначалась для оценки тромбообразования в полостях насоса и степени износа опор-подшипников на разных сроках функционирования и для корректировки режима антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии.

Для проведения паракорпорального подключения использовали специальные магистрали: входная магистраль – состоящая из угловой входной металлической канюли с присоединенной трубкой ПВХ (тайгон) длиной 60–80 см, внутренним диаметром 1/2"; выходная магистраль – состоящая из сосудистого протеза внутренним диаметром 14 мм, с присоединенной трубкой ПВХ (тайгон) длиной 60–80 см, внутренним диаметром 1/2". В имплантируемом варианте вход и выход насоса с помощью специальных гаек крепления подсоединяли непосредственно к входной канюле и сосудистому протезу [8, 9].

Описание устройства

Устройство, как комплекс, состоит из следующих компонентов: имплантируемых (насос с кабелем, узлы соединения с сердечно-сосудистой системой), экстракорпоральных (блок управления, две аккумуляторные батареи), вспомогательных (блок питания сетевой, зарядно-контрольное устройство для аккумуляторных батарей). Внешний вид компонентов устройства в условиях экспериментальных испытаний показан на рис. 2.

Миниатюрный осевой насос (ОН) (размеры: диаметр 30 мм, длина 120 мм, вес 260 г) имплантируется в грудную полость или соединяется паракорпорально (как показано на рис. 2.) по схеме «левый желудочек сердца – аорта». Насос соединен тонким электрическим кабелем с носимым блоком управления (размеры: $130 \times 50 \times 120$ мм, вес 200 г). Блок управления предназначен для энергопитания, контроля и управления насосом устройства. Основная функция управления насосом состоит в поддержании на заданном оператором уровне скорости вращения рабочего колеса насоса. Аккумуляторная батарея (размер: $165 \times 40 \times 110$ мм, вес 500 г) обеспечивает работу в автономном режиме в течение 6 часов. Зарядное устройство обеспечивает контроль заряда-разряда аккумуляторных батарей. Все

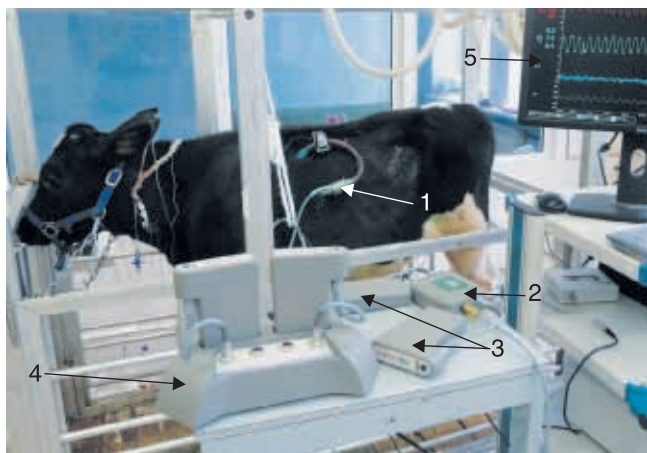


Рис. 2. Внешний вид компонентов устройства вспомогательного кровообращения: 1 – осевой насос; 2 – блок управления; 3 – две литий-ионные аккумуляторные батареи; 4 – зарядное устройство; 5 – дисплей

носимые компоненты размещаются на столике, что обеспечивает удобный доступ к компонентам и эксплуатацию.

Блок управления позволяет поддерживать заданную скорость вращения рабочего колеса насоса в пределах от 5000 до 10 000 об./мин, насос может обеспечить производительность до 8 л/мин при аортальном противодавлении 120 мм рт. ст.

Для непрерывной длительной регистрации синхронизированных во времени параметров животного и технических параметров устройства был спроектирован и использован многофункциональный комплекс мониторинговых исследований «PUMPAХ». Комплекс «PUMPAХ» позволяет регистрировать, записывать в память персонального компьютера и проводить последующую обработку следующих параметров: ЭКГ (одно отведение); артериальное и венозное давление (АД, ЦВД), в общем случае до 4 каналов давления; электрический ток; напряжение питания ОН; скорость вращения рабочего колеса ОН и объемный расход крови насоса [10, 11].

На рис. 3 приведены расходно-напорные характеристики устройства (Н – Q при напряжении пи-

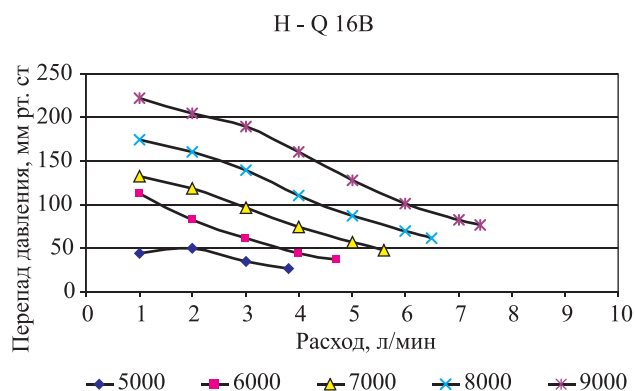


Рис. 3. Расходно-напорные характеристики аппарата, измеренные при напряжении питания 16В

тания 16 В), предварительно полученные на гидродинамическом стенде, – с их помощью можно оценить производительность насоса при известных значениях перепада давления и скорости вращения рабочего колеса насоса.

Эксперименты на животных

В период с 2009-го по 2012 г. были проведены две серии экспериментальных исследований. В обеих сериях премедикацию осуществляли атропином и димедролом, затем теленка поднимали в предоперационный блок, где производили подготовку операционного поля, вводный наркоз с эндотрахеальной интубацией. Телят располагали на правом боку. Проводили венесекцию и артериосекцию яремной вены и сонной артерии соответственно с целью инвазивного мониторинга параметров гемодинамики и длительной инфузионно-трансфузионной терапии. К катетерам через удлинители подключали датчики измерения давления Edwards, соединенные с многоканальным модулем измерения давления BSM IP6002UL, ООО «БИОСОФТ-М», Россия.

Все эксперименты проводили без искусственного кровообращения.

На операционном столе в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза производили левостороннюю торакотомию с поднадкостничной резекцией V ребра. Для подключения насоса к сердечно-сосудистой системе животного на первом этапе производили аортотомию и подшивали к восходящему отделу аорты сосудистый протез с наложенным на конец трубки выходной магистрали зажимом. Затем вскрывали перикард, выделяли верхушку левого желудочка сердца, в которой скальпелем делали надрез, и вводили входную металлическую канюлю, с наложенным на конец трубки входной магистрали зажимом. Магистрали чрескожно выводили наружу. На трубку выходной магистрали надевали датчик ультразвукового расходомера Transonic TS 410 (Transonic Systems, Inc., США) для измерения расхода кровотока через насос. Поочередно заполняли контур магистралей кровью и подсоединяли насос, предварительно заполненный физиологическим раствором с гепарином, «под струей» физиологического раствора при тщательном наблюдении за удалением воздуха. Зажимы оставались наложенными на магистрали. Запускали насос и снимали зажим.

Последовательность хирургических манипуляций для имплантации насоса в грудную полость не отличалась от паракорпорального подключения. Так же подшивали сосудистый протез и канюлировали верхушку левого желудочка сердца. Отличие заключалось в том, что насос с входной канюлей собирался до введения канюли в полость сердца, на выходную канюлю временно до момента соеди-

нения с сосудистым протезом надевали короткую магистраль длиной 4–5 см с зажимом на конце, так как операция выполнялась на бьющемся сердце без поддержки искусственного кровообращения. Соединение выходной канюли с сосудистым протезом производили следующим образом. Поднимали насос и свободный конец сосудистого протеза вверх, предварительно надев на протез гайку и фиксатор. Резким движением снимали короткую магистраль с выводной канюли и надевали сосудистый протез, закрепляли его фиксатором и гайкой. Протыкали сосудистый протез иглой 18Ga и удаляли остатки воздуха через иглу. Надевали датчик ультразвукового расходомера Transonic TS 410. Запускали насос и снимали зажим.

Устанавливали в грудную полость дренаж в область над грудиной и выводили его под кожей на одно межреберье кзади. Производили сведение концов торакотомной раны нитями лавсан 8. Послойное ушивание операционной раны отдельными узловыми швами лавсаном 4–6. В случаях имплантации насоса в грудную полость, при послойном ушивании грудной клетки через рану выводили чрескожный кабель электропитания насоса и кабель датчика расхода. Лавсановыми нитями подшивали и фиксировали магистрали и электрический кабель на коже.

Включение насоса начинали в условиях открытой грудной клетки после визуальной оценки сердца и параметров гемодинамики. Насос запускали со скорости вращения ротора 6000 об/мин, учитывая уровень артериального и венозного давлений, и постепенно повышали скорость вращения ротора до величины, при которой обеспечивался поток крови через насос $5 \pm 1,2$ л/мин. При повышенном артериальном давлении проводили коррекцию медикаментозными средствами, допуская расход на уровне 3–4 л/мин. После стабилизации давления расход повышался.

Животных переводили в послеоперационный бокс, размещали в клетке и постепенно отлучали от вспомогательной вентиляции и экстубировали. Гемогидробаланс в раннем послеоперационном периоде корригировали при необходимости инфузией коллоидных и кристаллоидных растворов под контролем ЦВД и диуреза, а также учитывая уровень физиологических потерь.

К персональному компьютеру комплекса «PUMPAХ» подключали многоканальный модуль измерения давления BSM IP6002UL, ультразвуковой расходомер Transonic TS 410, информационный USB-кабель системы управления ОН для синхронного мониторинга биологических и технических параметров.

Проводили лабораторные исследования крови. Ежедневно в течение первых двух недель, далее

один раз в неделю определяли гематологические, иммунологические [12], биохимические показатели [13], параметры свертывающей системы крови. В частности, активированное время свертывания крови (АВС) определяли каждые 2–4 часа, ориентируясь на полученные значения, до момента перехода на антикоагулянты непрямого действия (Портативный анализатор АСТ Actalyke Mini II, Helena Medical, США).

В раннем послеоперационном периоде по состоянию животного определяли: показатели кислотно-основного состояния, газовый состав артериальной и венозной крови, гематокрит. В дальнейшем эти показатели измеряли еженедельно (Анализатор электролитов и газов крови ОПТИ ССА-TS, Osmetech, США). Уровень травмы форменных элементов крови оценивали по свободному гемоглобину в плазме (Анализатор гемоглобина Plasma/Low Hb Photometer, HemoCue, Швеция). Артериальное и венозное давление регистрировали первые 15 суток после операции, затем катетеры удаляли. Дренаж удаляли на 2–3-и сутки.

Параметры насоса, объемный расход крови регистрировали каждый час в течение первой недели после операции, затем один раз в 4 часа.

Антикоагулянтную терапию проводили гепарином (увеличение АВС в 1,5–2 раза по отношению к исходному значению, 180–250 с). В длительных экспериментах на 3–4-е сутки гепарин отключали и переходили на прием варфарина *per os* под контролем МНО (в 1,5 раза от исходного значения) и РТ 30–35. Антимикробную терапию проводили сульперазоном внутривенно каждые 12 часов в течение первых 5–7 послеоперационных суток, начиная с момента до кожного разреза на операции.

При плановом окончании эксперимента животному болюсно вводили гепарин (4 мг/кг), производили эвтаназию большими дозами тиопентала натрия. После вскрытия грудной полости проводили патолого-анатомическое исследование органов и тканей (сердца, почек, печени, легких), дефектоскопию поверхностей осевого насоса, анастомозов, входных и выходных канюль и магистралей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В **первой серии** провели 12 хронических экспериментов с длительностью $4,9 \pm 5,3$ суток, максимальная – 16 суток. Применяли две схемы подключения:

- паракорпоральное подключение (ПП) (n = 7);
- имплантация в грудную полость (И) (n = 2).

Таблица 1 суммирует данные первой серии экспериментальных исследований по хронологическим событиям, длительности экспериментов и наработки насосов; причинам окончания эксперимента и результатам визуального осмотра насоса и соединительных магистралей.

Окончание экспериментов 1, 6, 12 связано со стабильным снижением объемного расхода крови, при увеличении скорости вращения рабочего колеса расход не восстанавливался до прежних значений. Во всех случаях вокруг выходной опоры был обнаружен конгломерат фибриновых нитей, препят-

ствующий потоку крови, перекрывающий проточное сечение насоса на 60–80%. В 1-м эксперименте отмечено механическое повреждение трущихся поверхностей опор.

В экспериментах 2, 4, 5 животные погибли интраоперационно из-за развития фибрилляции желудочков сердца во время канюляции левого желудочка (n = 3). В последующих экспериментах перед канюляцией левого желудочка в/в вводили лидокаин (1,5–2 мг/кг).

В экспериментах 8, 10 и 11 животные погибли в результате острого артериального кровотечения,

Таблица 1

Результаты первой серии экспериментальных исследований

Номер эксперимента	Длительность эксперимента, сутки	Длительность наработки насоса, сутки	Вид подключения	Причина окончания	Результат осмотра
1	7,0	7,0	ПП	Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Тромбоз вокруг выходной опоры, перекрывающий проточное сечение на 70–80%. Механический износ опор
2	–	–	–	ФЖС	
3	7,5	7,5	ПП	Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Тромбоз выходной магистрали из-за дефекта анастомоза сосудистого протеза
4	–	–	–	ФЖС	
5	–	–	–	ФЖС	
6	4,5	4,5	ПП	Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Тромбоз вокруг выходной опоры, перекрывающий проточное сечение на 60–70%
7	16,0	7,0	ПП	Плановая замена насоса	Тромбоз вокруг выходной опоры, не препятствующий вращению, незначимый для потока крови
		9,0		Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Повреждение канюлей стенки межжелудочковой перегородки сердца. Тромбоз вокруг выходной опоры, не препятствующий вращению, незначимый для потока крови. Механический износ опор
8	0,7	0,7	ПП	Острое артериальное кровотечение	Источник кровотечения не найден
9	11,0	7,0	ПП	Плановая замена насоса	Тромбоз вокруг выходной опоры, не препятствующий вращению, незначимый для потока крови. Механический износ опор
		4,0		Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Повреждение канюлей стенки межжелудочковой перегородки сердца
10	0,1	0,1	ПП	Острое артериальное кровотечение	Механический разрыв участка выходной магистрали под кожей
11	1,0	1,0	И	Острое артериальное кровотечение	Расстыковка выходного кондуита и насоса
12	6,0	6,0	И	Низкий расход, не реагирует на изменение скорости вращения	Тромбоз вокруг выходной опоры, перекрывающий проточное сечение на 60–70%

Примечание. ПП – паракорпоральное подключение; И – имплантация в грудную полость; ФЖС – фибрилляция желудочков сердца.

причем в 8-м при посмертном осмотре источник кровотечения не обнаружен, в 10-м – причиной стал подкожный механический разрыв участка выходной магистрали, в 11-м – расстыковка выходного кондуита с насосом.

В экспериментах 7, 9 удалось планомерно заменить насосы через 7 дней функционирования. Визуальный осмотр показал наличие тромбов вокруг выходной опоры, не препятствующих вращению рабочего колеса и незначимых для изменения величины потока крови. Причиной окончания этих экспериментов через 9 и 4 суток соответственно после замены насосов стало снижение объемного расхода, который не восстанавливался до прежних значений при изменении скорости вращения рабочего колеса. Результаты вскрытия показали, что кромка входной канюли повредила эндокард межжелудочковой перегородки сердца, образовав капюшон из эндокарда. Волокна эндокарда закрывали часть входного сечения канюли, тем самым уменьшая приток к насосу крови, и в результате выходной поток крови снизился (рис. 4). Наличие повреждения эндокарда объясняется особенностями анатомического строения сердца телят (узкая конусообразная форма левого желудочка).

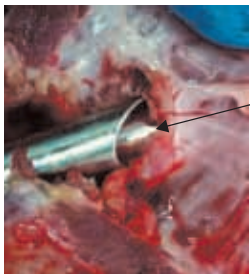


Рис. 4. Зона повреждения эндокарда межжелудочковой перегородки

Для исключения данного вида осложнения на кромку входной канюли установили защитный «бортик». В последующих экспериментах первой и второй серии случаев повреждения эндокарда отмечено не было.

Результаты *первой серии* выявили относительно быстрое разрушение подшипниковой пары цилиндрических опор (рис. 5).



Рис. 5. Механический износ цилиндрических опор, модель 1

При дефектоскопии внутренних поверхностей насоса практически во всех случаях (табл. 1) отме-

чался тромбоз в области выходного подшипника и спрямляющего аппарата (рис. 6).



Рис. 6. Тромбоз вокруг выходной опоры, перекрывающий проточное сечение на 60–70%

Таким образом, результаты первой серии экспериментов показали, что конструкция насоса *модель 1* приводит к раннему тромбозу, значительному механическому износу подшипников. Для определения возможных причин тромбоза провели дополнительные исследования течений потока крови, используя численные методы моделирования. Расчеты показали, что в зоне спрямителя потока формируются вихревые зоны, которые приводят к образованию тромбов на выходе насоса.

Поэтому по результатам первой серии экспериментов конструкция гидравлической части насоса была доработана (*модель 2*) как в части рабочего колеса и спрямителя потока, так и за счет использования в подшипниковой паре шаровых опор.

Во **второй серии** было проведено 6 экспериментов с конструкцией насоса *модель 2* (четыре с паракорпоральным подключением и два – с имплантацией в грудную полость).

Таблица 2 суммирует данные второй серии экспериментальных исследований по хронологии, длительности экспериментов и наработки насосов, причинам окончания и результатам осмотра.

Завершение экспериментов I, III, IV, V, VI выполнено планомерно после отработки длительности и требуемых режимов. В I, III, V осевые насосы подключали паракорпорально ($n = 6$), причем после удачного результата – 8-суточной работы насоса – было принято решение об установке насоса на 30 суток. В III, V экспериментах с периодической заменой насоса были получены положительные результаты: тромбоз, механический износ опор отсутствовали. В эксперименте II животное погибло интраоперационно в связи с развившейся острой сердечной недостаточностью. В IV и VI экспериментах осевой насос имплантировали в грудную полость ($n = 2$).

Длительность экспериментов второй серии составила $51,0 \pm 43,0$ суток. В 4 экспериментах из 6 длительность составила $74,5 \pm 29$ суток. Скорость вращения рабочего колеса насоса составляла

Таблица 2

Результаты второй серии экспериментальных исследований

Номер эксперимента	Длительность эксперимента, сутки	Длительность наработки насоса, сутки	Вид подключения	Причина окончания	Результат осмотра
I	8,0	8,0	ПП	Плановое отключение осевого насоса	Тромбоз. Механический износ опор отсутствует
II	–	–	–	ФЖС	–
III	63,0	30,0	ПП	Плановое отключение осевого насоса	Тромбоз. Механический износ опор отсутствует
		33,0		–	–
IV	50,0	50,0	И	–	–
V	117,0	30,0	ПП	–	–
		30,0		–	–
		57,0		–	–
VI	68,0	68,0	И	–	–

Примечание. ПП – паракорпоральное подключение; И – имплантация; ФЖС – фибрилляция желудочков сердца.

7500 ± 1800 об./мин при производительности 5,1 ± 1,4 л мин. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови во всех экспериментах не превышал 5 мг/дл. Основные гематологические показатели и индексы функции почек, печени во всех экспериментах второй серии находились в пределах физиологической нормы.

На рис. 7–11 в качестве примера приведена динамика артериального давления, объемного расхода крови через насос, гематологических (гематокрит) и биохимических (креатинин, общий билирубин) параметров телят в экспериментах IV и VI.

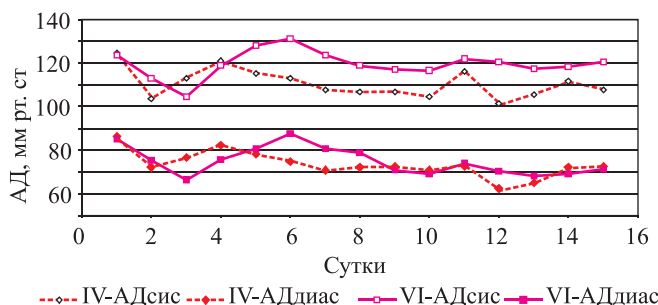


Рис. 7. Средние суточные значения систолического и диастолического артериального давления у телят в экспериментах IV, VI

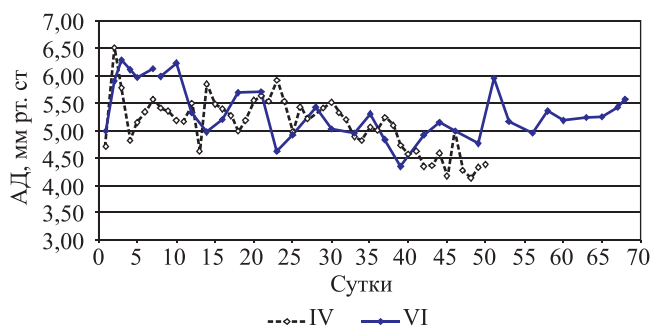


Рис. 8. Динамика объемного расхода крови через насос, средние суточные значения в экспериментах IV, VI

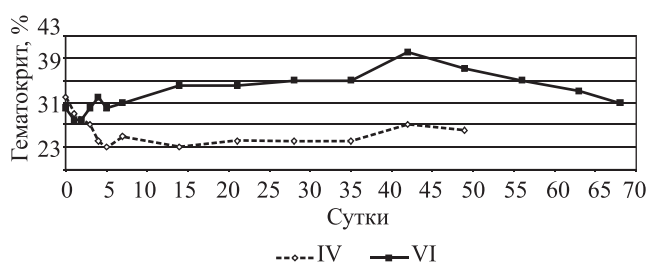


Рис. 9. Динамика значений гематокрита

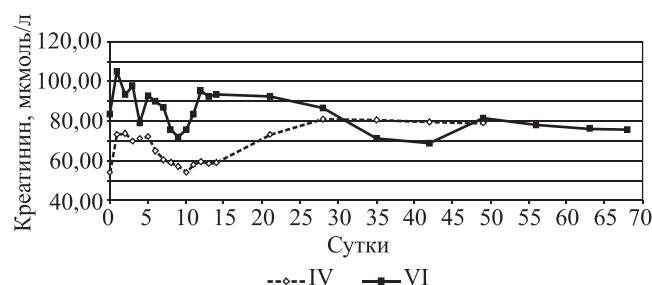


Рис. 10. Динамика значений креатинина

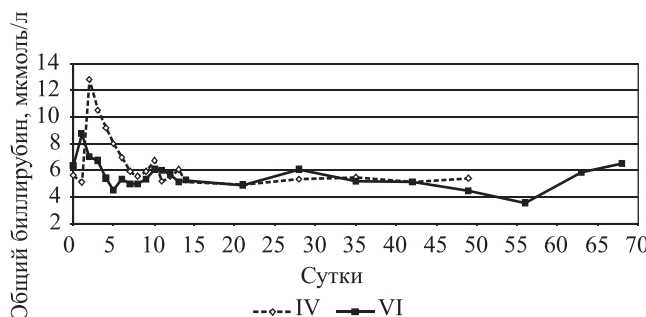


Рис. 11. Динамика значений общего билирубина

Средние значения артериального давления оставались в норме (эксперимент IV: среднее артериальное давление – $90 \pm 6,2$ мм рт. ст.; эксперимент VI: $95 \pm 7,0$ мм рт. ст.) (рис. 7). Гипотензивная терапия не требовалась.

Динамика колебаний объемного расхода крови через насос связана с колебаниями значений артериального давления. При повышении среднего артериального давления, т.е. увеличения постнагрузки, объемный расход крови через насос снижался, а при снижении артериального давления повышался, что соответствует характеристикам практически всех насосов непрерывного потока.

Средние значения объемного расхода крови через насос – эксперимент IV: $5,11 \pm 0,5$ л/мин; VI: $5,38 \pm 0,52$ л/мин поддерживали при скоростях вращения рабочего колеса 7468 ± 275 об./мин и 7247 ± 220 об./мин (рис. 8).

Значения гематокрита находились в пределах нормы (эксперимент IV: Hct $25,8 \pm 2,7\%$; VI: Hct $32,7 \pm 3,3\%$), и не требовалась их коррекция (рис. 9).

Функцию почек и печени оценивали по уровню креатинина сыворотки и общего билирубина (рис. 10, 11). Значения оставались стабильными в пределах нормальных значений на протяжении экспериментов.

Морфологические и гистологические исследования сердца, почек, печени и легких не выявили наличия зон ишемии и тромбоэмболии. Результаты визуальной оценки внутренних поверхностей насоса и поверхностей подшипниковой пары после каждой замены насоса и в конце каждого эксперимента показали отсутствие тромбов, даже при отсутствии антикоагулянтной терапии. Следов износа подшипниковых пар не обнаружено. Отказов модулей управления и автономного питания зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами экспериментальные исследования подтверждают возможность длительной и надежной работы отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса. Результаты первой серии экспериментов выявили недостатки первой модели насоса с цилиндрическими опорами и удлиненным спрямителем потока, связанные с ранним тромбообразованием в полостях насоса и разрушением подшипниковых узлов. Во второй модели конструкция основных узлов насоса была изменена, были использованы подшипниковые узлы на шаровых опорах, изменена конструкция рабочего колеса и спрямителя потока. Данные изменения конструкции выполнены на основе уточняющих исследований течения крови методами численного моделирования. Результаты второй серии экспериментов

показали, что тромбоз насоса и механический износ опор отсутствовали.

В данных исследованиях, мы продемонстрировали работу *in vivo* отечественного осевого насоса длительностью 60–120 суток. Результаты второй серии экспериментов можно рассматривать в качестве предклинической апробации первого отечественного имплантируемого осевого насоса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Slaughter M.S., Pagani F.D., Rogers J.G., Miller L.W., Sun B., Russell S.D., Starling R.C., Chen L., Boyle A.J., Chillcott S., Adamson R.M., Blood M.S., Camacho M.T., Katherine A., Idrissi K.A., Petty M., Sobieski M., Wright S., Myers T.J., Farrar D.J. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1–39.
2. Kirklin K., Naftel D., Kormos R., Stevenson L.W., Pagani F.D., Miller M.A., Baldwin J.T., Young J.B. The Fourth INTERMACS annual Report: 4,000 implants and counting. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2012; 31 (2): 117–126.
3. Шумаков В.И., Иткин Г.П., Романов О.В., Ващушкин Д.В., Коньшева Е.Г., Нестеров В.А., Куликов Н.И., Кузьмин С.П., Дозоров К.Н. Современные проблемы механической поддержки кровообращения. Мехатроника и информационные технологии в медицине. Приложение к журналу «Мехатроника, автоматизация, управление». 2007; 77 (8): 34–40.
4. Иткин Г.П., Селищев С.В. Роторные насосы для искусственного и вспомогательного кровообращения. Медицинская техника. 2010; 44 (6): 39–45.
5. Иткин Г.П., Шохина Е.Г., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В. Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012; 14 (2): 110–115.
6. Шохина Е.Г., Кудинов В.Л., Бучнев А.С., Дробышев А.А., Сысоев А.А., Шемакин С.Ю., Бурцев В.И., Шагидулин М.Ю., Аврамов П.В., Волкова Е.А., Евлюхин Д.В., Попцов В.Н., Иткин Г.П. Результат длительных экспериментальных исследований имплантируемого насоса непрерывного потока крови. В материалах VI Всероссийского съезда трансплантологов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, Приложение. Сентябрь, 2012; XIV: 269.
7. Мальгичев В.А., Невзоров А.М., Шохина Е.Г., Ефимов А.Е., Агапов И.И., Иткин Г.П. Опыт применения алмазоподобных покрытий на поверхностях насоса непрерывного потока крови, контактирующих с кровью. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, Приложение. Сентябрь, 2012; XIV: 272.
8. Коньшева Е.Г., Петухова М.Н., Гасанов Э.К., Кудинов В.Л., Шагидулин М.Ю., Таранова Т.И., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Сагалова Е.В. Анализ первых экспериментов с осевым насосом. В материалах V Всероссийского съезда трансплантологов. *Вест-*

- ник трансплантологии и искусственных органов, Приложение. Октябрь, 2010; XII: 328.
9. Itkin G., Nevzorov A., Shemakin S., Shokhina E. Our experience in the development of an implantable axial pump. *Transaction of ASAIO*. 2012; 58 (6): 58.
 10. Иткин Г.П., Филатов И.А., Адашкин А.В., Коньшева Е.Г., Розинов А.В., Горбунов Б.Б., Гусев А.Н., Селищев С.В. Многоканальный вычислительный комплекс для исследования и оценки новых биотехнических систем. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (1): 59–65.
 11. Адашкин А.В., Филатов И.А., Иткин Г.П., Коньшева Е.Г., Селищев С.В., Гусев А.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010616522 от 01.10.2010 «Программа мониторинга и настройки параметров имплантируемого насоса системы вспомогательного кровообращения человека PUMPAX», РФ.
 12. Волкова Е.А., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Сусков С.И., Аврамов П.В., Шохина Е.Г., Шагидулин М.Ю., Иткин Г.П. Разработка и апробация алгоритма иммунологического мониторинга в эксперименте у телят в условиях имплантируемого осевого насоса. В материалах VI Всероссийского съезда трансплантологов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, Приложение. Сентябрь, 2012; XIV: 278.
 13. Кунцевич Н.В., Иткин Г.П., Коньшева Е.Г., Макарова Л.В., Шевченко О.П. Прямая оценка параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты при подключении осевого насоса у экспериментальных животных. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; 13 (4): 76–80.
 5. Itkin G.P., Shokhina E.G., Shemakin S.Ju., Popcov V.N., Shumakov D.V., Got'e S.V. Features of long-term mechanical circulatory support with continuous-flow Pump. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 14 (2): 110–115 (in rus).
 6. Shokhina E.G., Kudinov V.L., Buchnev A.S., Drobyshev A.A., Sysoev A.A., Shemakin S.Ju., Burcev V.I., Shagidulin M.Ju., Avramov P.V., Volkova E.A., Evljuhin D.V., Popcov V.N., Itkin G.P. The result of long experimental studies implantable continuous flow blood pump. *Transaction of the VI Russian Congress of the Transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. September, 2012; 14 (application): 269. (in rus.)
 7. Mal'gichev V.A., Nevzorov A.M., Shokhina E.G., Efimov A.E., Agapov I.I., Itkin G.P. Experience with diamond-like coatings on the blood contacting surfaces of continuous flow blood pump. *Transaction of the VI Russian Congress of the Transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. September, 2012; 14 (application): 272 (in rus).
 8. Konyshcheva E.G., Petukhova M.N., Gasanov Je.K., Kudinov V.L., Shagidulin M.Ju., Taranova T.I., Itkin G.P., Shemakin S.Ju., Sagalova E.V. Analysis of the first experiments with an axial pump. *Transaction of the V Russian Congress of the Transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. Oktober, 2010; 12 (application): 328 (in rus).
 9. Itkin G., Nevzorov A., Shemakin S., Shokhina E. Our experience in the development of an implantable axial pump. *Transaction of ASAIO*. 2012; 58 (6): 58.
 10. Itkin G.P., Filatov I.A., Adaskin A.V., Konyshcheva E.G., Rozinov A.V., Gorbunov B.B., Gusev A.N., Selishhev S.V. Multi-range computer complex for studies and assessment of the new biotechnological systems. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; 11 (1): 59–65 (in rus).
 11. Adaskin A.V., Filatov I.A., Itkin G.P., Konyshcheva E.G., Selishhev S.V., Gusev A.N. Certificate of state registration of computer software № 2010616522 or 01.10.2010 «The monitoring and configure program of the implantable pump left ventricle assist device PUMPAX», Russia. (in rus).
 12. Volkova E.A., Suskova V.S., Ermakova L.P., Suskov S.I., Avramov P.V., Shokhina E.G., Shagidulin M.Ju., Itkin G.P. Development and testing of immunological monitoring algorithm experimentally in calves in an implantable axial pump. *Transaction of the VI Russian Congress of the Transplantation. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. September, 2012; 14 (application): 278 (in rus).
 13. Kuncевич N.V., Itkin G.P., Konyshcheva E.G., Makarova L.V., Shevchenko O.P. Direct evaluation of oxidative stress and antioxidant defense parameters in experimental with the axial pump. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; 13 (4): 76–80 (in rus).

REFERENCES

1. Slaughter M.S., Pagani F.D., Rogers J.G., Miller L.W., Sun B., Russell S.D., Starling R.C., Chen L., Boyle A.J., Chillcott S., Adamson R.M., Blood M.S., Camacho M.T., Katherine A., Idrissi K.A., Petty M., Sobieski M., Wright S., Myers T.J., Farrar D.J. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 1–39.
2. Kirklin K., Naftel D., Kormos R., Stevenson L.W., Pagani F.D., Miller M.A., Baldwin J.T., Young J.B. The Fourth INTERMACS annual Report: 4,000 implants and counting. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012; 31 (2): 117–126.
3. Shumakov V.I., Itkin G.P., Romanov O.V., Vashurkin D.V., Konyshcheva E.G., Nesterov V.A., Kulikov N.I., Kuz'min S.P., Dozorov K.N. Modern problems of mechanical circulatory support. *Mehatronika i informacionnye tehnologii v medicine. Supplement to the journal «Mehatronika, avtomatizacija, upravlenie»*. 2007; 77 (8): 34–40 (in rus).
4. Itkin G.P., Selishhev S.V. Rotor Pumps for Artificial and Assisted Circulation. *Meditinskaya Tekhnika*. 2010; 44 (6): 39–45 (in rus).

ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАСОСОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Быков И.В., Иткин Г.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), лаборатория биотехнических систем (зав. – проф. Г.П. Иткин), Москва, Российская Федерация

Цель. Данное исследование посвящено применению методов математического моделирования для анализа взаимодействия сердечно-сосудистой системы и осевого вспомогательного насоса в условиях сердечной недостаточности при сочетанной клапанной патологии на этапах подключения насоса. Получение исходных данных для синтеза алгоритма автоматического управления насосом. **Материалы и методы.** Математическая модель для исследования взаимодействия сердечно-сосудистой системы построена с использованием параметров, полученных в экспериментах на гидродинамическом стенде, эмулирующим гемодинамику в организме, а также математических законов, описывающих динамику Ньютонской жидкости в замкнутом пульсирующем контуре. Реализация модели выполнена в среде моделирования SimuLink (Matlab). **Результаты.** Реализована математическая модель, описывающая взаимодействие сердечно-сосудистой системы с устройством левожелудочкового обхода в условиях нормы. Данные условий нормы получены в экспериментах на животных с применением имплантируемого осевого насоса, проводимых в ФНЦТАО. Верификация модели основывалась на соответствии значений мгновенного расхода крови насоса, полученных в экспериментах и на модели. **Заключение.** Построена математическая модель взаимодействия сердечно-сосудистой системы и осевого насоса, подключенного по схеме «левый желудочек – аорта» в условиях нормы. На следующем этапе планируется использование данной модели для оценки данной биотехнической системы в условиях сердечной недостаточности и клапанной патологии.

Ключевые слова: устройство левожелудочкового обхода, насос непрерывного потока, математическая модель, хроническая сердечная недостаточность, двухэтапная пересадка сердца.

PRINCIPLES OF DEVELOPMENT MATHEMATICAL MODEL FOR RESEARCHING OF NONPULSATILE FLOW PUMP AND CARDIAC SYSTEM

Bykov I.V., Itkin G.P.

Laboratory of biotechnical systems (Head – prof. G.P. Itkin), Academician V.I. Schumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Aim. The presented research uncovers the using of mathematical modeling methods for cardio-vascular system and axial blood pump interaction analysis under heart failure with combined valve pathology. The research will provide data for automated pump control algorithm synthesis. **Materials and methods.** Mathematical model is build up by using experiments results from mock cardio-vascular circulation loop and mathematical representation of Newtonian fluid dynamics in pulsing circulation loop. The model implemented in modeling environment Simulink (Matlab). **Results.** Authors implemented mathematical model which describe cardio-vascular system and left-ventricular assistive device interaction for intact conditions. Values of parameters for intact conditions were acquired in the experiments on animals with implanted axial pump, experiments were conducted in FRCTAO. The model was verified by comparison of instantaneous blood flowrate values in experiments and in model. **Conclusion.** The paper present implemented mathematical model of cardio-vascular system and axial pump interaction for intact conditions, where the pump connected between left ventricle and aorta. In the next part of research authors will use the presented model to evaluate using the biotechnical system in conditions of heart failure and valve pathology.

Key words: LVAD, nonpulsatile flow pump, mathematical model, congestive heart failure, two-staged heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число смертельных случаев от заболеваний сердечно-сосудистой системы прогнозируется с 17 миллионов в 2008 году до 30 миллионов к 2030 году [1]. В 2009 году в России смертность при заболеваниях сердечно-сосудистой системы составила около 1,1 млн человек, что составило 56,5% от других заболеваний. Для сравнения, в США данная доля смертности составила 32,3% [2, 3].

Основным и наиболее эффективным методом лечения для пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами сердечной недостаточности в терминальной стадии, является трансплантация донорского сердца. По заявлению директора ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова С.В. Готье, в 2011 году в России было произведено около 100 трансплантаций сердца при минимальной потребности в тысячу пересадок [2, 4].

Методы лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), особенно наиболее тяжелых ее форм, с использованием механической поддержки кровообращения (МПК) в настоящее время приняты в качестве стандартной терапии во многих мировых центрах [5, 6].

Эффективность использования системы вспомогательного кровообращения (СВК) как метода лечения наиболее тяжелых форм ХСН определяется, прежде всего, целью использования МПК. Можно выделить три основных направления применения данного метода:

- 1) «мост» к трансплантации донорского сердца (bridge to transplantation);
- 2) постоянная имплантация (destination therapy);
- 3) временная имплантация насоса до восстановления миокарда (bridge to recovery).

Первоначально разработка СВК предполагала основное направление использования данного метода для пациентов первой группы в случаях, когда пораженный миокард невозможно восстано-

вить медикаментозными средствами и единственным способом лечения таких пациентов основан на пересадке донорского сердца. Из-за дефицита донорских органов много пациентов погибают, не дождавись трансплантации. Поэтому применение СВК позволяет восстановить кровообращение у таких больных и обеспечивает необходимый период ожидания донорского органа. Кроме того, применение СВК при двухэтапной трансплантации сердца положительно отражается на «подготовке» пациента к пересадке донорского органа, поскольку при этом нормализуется перфузия в жизненно важных органах. За последнее десятилетие наблюдается тенденция к снижению количества доноров для трансплантации сердца (в США количество доноров снизилось более чем на 20%). Одновременно применение СВК для больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности значительно выросло, особенно с повышением надежности и ресурса СВК в последние пять лет увеличилось число имплантаций насосов для длительного использования (destination therapy), сравнялось с двухэтапной трансплантацией сердца [7]. Применение новых технологий по восстановлению миокарда на фоне снижения нагрузки на левый желудочек сердца с использованием СВК также является новым направлением лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (в частности больных с дилатационной кардиомиопатией) альтернативным трансплантации сердца [4].

ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Дальнейший процесс развития СВК связан с необходимостью решения множества биотехнических задач, одной из которых, на этапе проектирования, является оценка эффективности использования СВК в условиях как изолированных, так и сочетанных патологий СССР. Учитывая возможности современных вычислительных систем, целесообразно для решения этой задачи разработать математическую модель, описывающую взаимодействие СССР и ННП. В общем случае, реализация такой модели должна быть основана на принципах построения

Быков Илья Викторович – аспирант лаборатории биотехнических систем (зав. – проф. Г.П. Иткин) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Иткин Георгий Пинкусович* – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией биотехнических систем того же центра.

Для корреспонденции: Быков Илья Викторович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 (926) 810-33-63. E-mail: bykov-iv@mail.ru.

Bykov Ilya Viktorovich – graduate student, laboratory of biotechnical systems (Head – professor G.P. Itkin), Academician V.I. Schumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Itkin Georgy Pinkusovich* – professor, doct. of med. sci., Head of biotechnical systems laboratory at the same center.

For correspondence: Bykov Ilya Viktorovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1. Phone: 8 (926) 810-33-63. E-mail: bykov-iv@mail.ru.

биотехнических систем (БТС), объединяющих в себе «биологический» и технический объект, в качестве которого выбран насос постоянного потока [8–10].

На данный момент возможности предварительной оценки рисков применения СВК достаточно ограничены. Нет надежной методологической базы для проведения верификации подобных оценок. Одной из возможных причин этого является отсутствие экспериментальных исследований взаимодействия сердечно-сосудистой системы и ВНК в условиях моделирования тяжелых форм сердечной недостаточности, вызванной как снижением сократительной способности миокарда, так и сопутствующей клапанной патологии. Работы по данному направлению крайне редки, что связано с трудностями моделирования патологии на экспериментальных животных и чрезвычайной дороговизной этих исследований. Также отсутствуют данные, по которым можно определить первоначальные режимы работы СВК после имплантации в пациента, не говоря уже об оценке восстановления миокарда в процессе эксплуатации системы и сложностях по регулированию режимов работы СВК в ходе плановых обследований. Поэтому перед разрабатываемой моделью взаимодействия ССС и СВК стоят три основные задачи:

1. Предоперационная оценка эффективности использования СВК в случае применения.
2. Оценка начального режима работы СВК в момент ее запуска на пациенте.
3. Периодическая корректировка режима работы СВК и оценка восстановления пораженного миокарда.

СТРУКТУРА И РЕАЛИЗАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ССС И ННП

Мировая практика моделирования физиологических систем показала, что при построении модели ее структура и набор входящих в нее показательных параметров определяются кругом поставленных задач. Это и было основополагающей идеей при реализации математической модели [11–18].

В настоящее время при имплантации насосов непрерывного потока устанавливается определенная скорость вращения рабочего колеса насоса для обеспечения необходимого минутного объема крови (МОК), и в течение времени это значение лишь незначительно корректируется по результатам плановых обследований. При этом, как правило, системы работают без режима «автоподстройки» работы насоса в зависимости от потребностей организма. Поэтому пациенты с фиксированной скоростью вращения рабочего колеса, как правило, ограни-

чены в физической активности, что отрицательно сказывается на качестве их жизни. Поэтому одной из задач построения математической модели является поиск алгоритмов автоматического управления ННП. Исходя из этого были определены основные требования, которые определяют структуру математической модели:

- для моделирования взаимодействия ССС и ННП в модель необходимо включить контур, описывающий работу через механическую часть насоса;
- для более широкой возможности оценки гемодинамики кровообращения в условиях нормы и патологии система кровообращения должна включать в себя описание большого и малого кругов кровообращения, правый и левый желудочек, работающие в пульсирующем режиме;
- описание сердечно-сосудистой системы должно включать моделирование степени сердечной недостаточности и сочетанной клапанной патологии;
- в модели работы насоса необходимо предусмотреть возможность реализации весь динамический диапазон режимов работы насоса, включая: 1) полную остановку насоса; 2) режим избыточной скорости вращения ротора (режим «присасывания»); 3) режим недостаточной скорости вращения ротора (режим «обратного кровотока»).

Для выполнения описанных выше требований к модели было решено использовать структурную схему, изображенную на рис. 1.

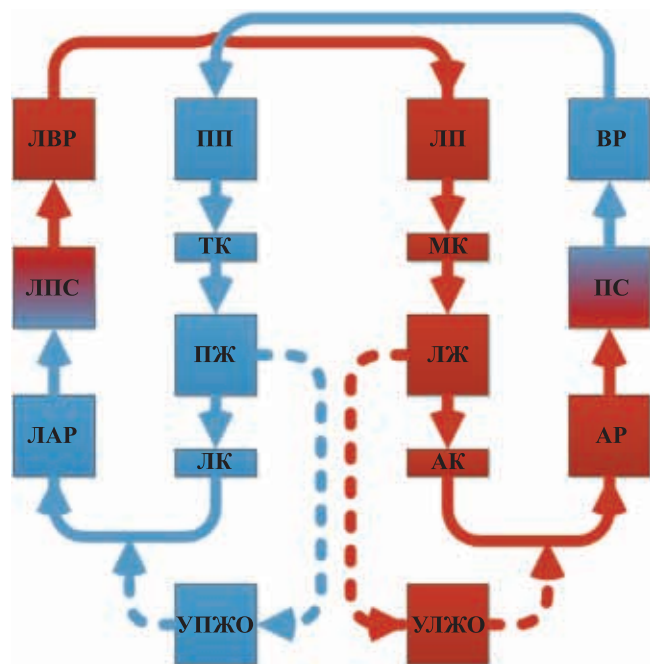


Рис. 1. Структура математической модели взаимодействия ССС и СВК

В структуру математической модели входят следующие компоненты: левое предсердие (ЛП), мит-

ральный клапан (МК), левый желудочек (ЛЖ), аортальный клапан (АК), артериальный резервуар (АР), периферическое сопротивление (ПС), венозный резервуар (ВР), правое предсердие (ПП), трикуспидальный клапан (ТК), правый желудочек (ПЖ), легочный клапан (ЛК), легочный артериальный резервуар (ЛАР), легочное периферическое сопротивление (ЛПС), легочный венозный резервуар (ЛВР), устройства левожелудочкового и правожелудочкового обхода (УЛЖО, УПЖО).

Для разработки математической модели ССС использован программный комплекс MatLab и его среда моделирования SimuLink. За основу взяты основные гидродинамические соотношения и закон Франка-Старлинга.

Блоки структурной схемы, изображенной на рис. 2, можно поделить на следующие группы:

- резистивные резервуары;
- нерезистивные резервуары;
- блоки сравнения (клапаны);
- блоки вычисления жесткости стенок желудочков (двойные функции Хилла);
- блоки расчета производительности насоса.

Моделирование клапана основано на сравнении давлений на его входе и выходе. При превышении первого клапан открыт, имеет ограниченную проводимость и бесконечное сопротивление в противном случае. Для моделирования клапанных пороков в его математическую модель добавлен параметр, отражающий характер патологии, – недостаточность или стеноз, и параметр, отражающий степень поражения клапана.

Резистивные и нерезистивные резервуары представляют собой обобщение той или иной части гидродинамической составляющей ССС, описанное набором входных параметров (жесткость, проводимость, объем и т. п.). По объему вычислений именно эти две группы резервуаров образуют наиболее весомую часть, так как включают в себя сложные рекуррентные связи и дифференциальные уравнения. Для расчета основных показателей динамики кровообращения в моделируемой ССС применены следующие основные соотношения:

- для определения расхода крови

$$F = Y \cdot (P_{inlet} - P_{outlet});$$
- для определения объема

$$V = \int (F_{inlet} - F_{outlet}) \cdot dt + V_0;$$
- для определения давлений

$$P = V(t) \cdot G(t);$$
- для моделирования проводимости клапанов

$$Y_{valve} = \begin{cases} 0, & close \\ k, & open \end{cases}$$

Структурные схемы резистивных и нерезистивных типов блоков приведены на рис. 2, а, б соответственно.

Блок расчета производительности насоса имеет на своем входе и выходе значения, соответственно, давления в желудочке и аортальном резервуаре. Внутри блока производится расчет перепада этих давлений. Затем изменяющееся во времени значение перепада давления накладывается на расходно-

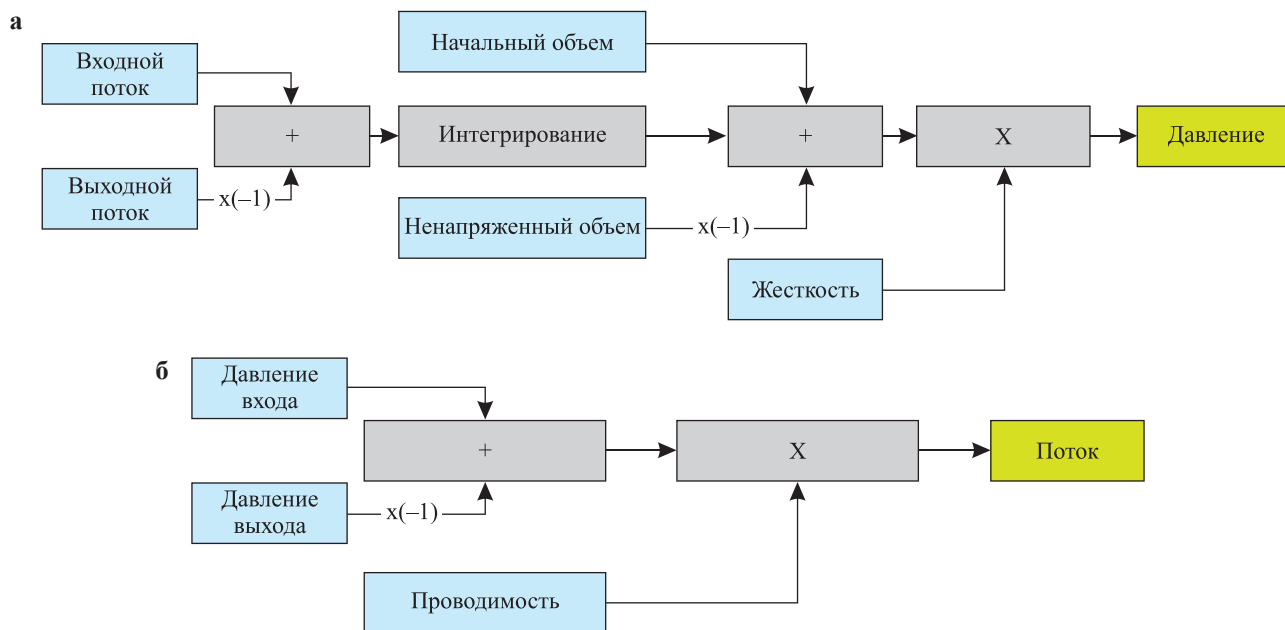


Рис. 2. Структурная схема нерезистивного резервуара (а) и резистивного (б)

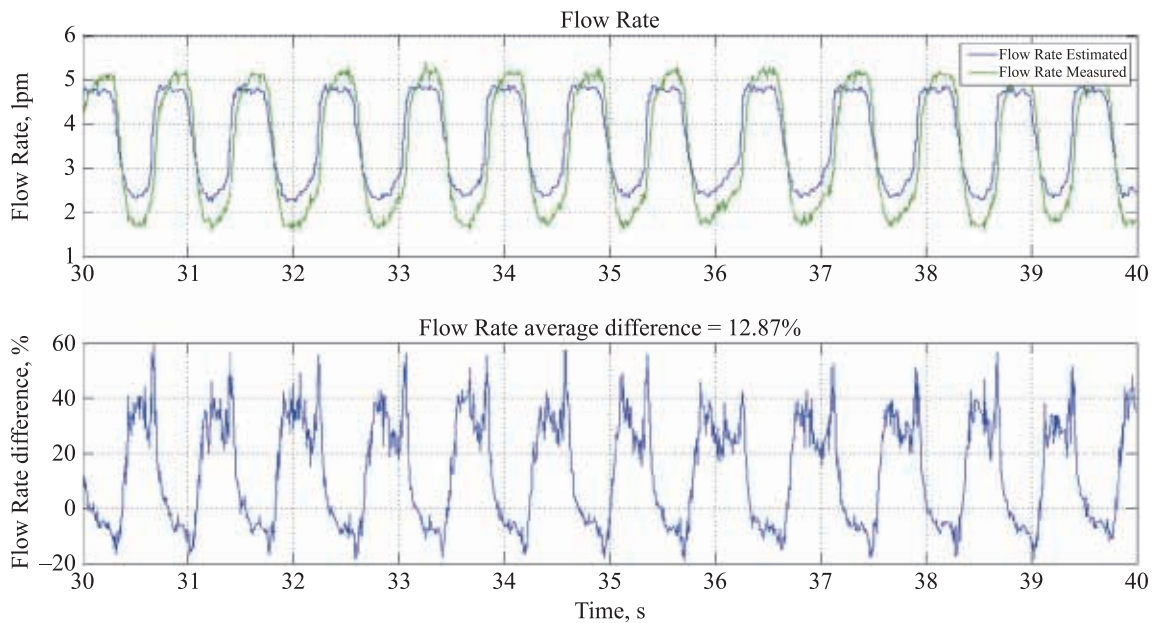


Рис. 3. Сравнение вычисленного и измеренного расхода крови через ННП

напорную характеристику насоса (или семейство кривых, для различных режимов работы СВК) и вычисляется расход, генерируемый насосом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На данный момент реализована математическая модель, описывающая ССС в норме с устройством левожелудочкового обхода, т. е. при построении модели в режиме «нормы» мы исходили из данных, полученных в экспериментах на животных с применением аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса, проводимых в ФНЦТИО. Верификация модели основывалась на соответствии значений минутного расхода крови насоса, полученных в экспериментах и на модели. Результаты верификации приведены на рис. 3 (верхний график).

При наиболее неблагоприятных режимах работы СВК разница в значении минутного расхода крови составила 12%, что сравнимо с погрешностью в наиболее прогрессивных моделях ССС [11, 13–17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование методов математического моделирования является одним из эффективных способов оценки таких сложных биотехнических систем, какой является сердечно-сосудистая система во взаимодействии со вспомогательным насосом.

Основные предпосылки для создания такой модели заключаются в том, что практика экспериментальной оценки системы СВК основана на испытаниях данных систем на здоровых животных. Моделирование сердечной недостаточности в эксперименте – крайне затратная процедура, тем более что достаточно сложно моделировать такие сложные патологии, как дилатационная кардиомиопатия и клапанная патология. Такие работы в литературе практически отсутствуют. Поэтому, как правило, все преклинические испытания СВК проходят в эксперименте на практически здоровых животных. Кроме того, практика применения насосов непрерывного потока, в отличие от пульсирующих насосов, основана на стабилизации заданной скорости вращения ротора, что ограничивает физическую активность пациента, что в свою очередь сказывается на его качестве жизни. Поэтому на математической модели можно отработать различные алгоритмы управления насосом для дальнейшей реализации в системе управления. Не менее важным является определение условий появления неблагоприятных режимов (режим «присасывания» и режим «регургитации»), которые могут быть исключены за счет включения в общий алгоритм управления соответствующих контуров управления. Данное исследование показывает возможность включения в разрабатываемую математическую модель описания указанных задач, которое планируется на следующем этапе работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World health statistics. World Health Organisation. 2012.
- Какорина Е.П., Михайлова Л.А., Огрызко Е.В., Кантеева А.Н., Кадулина Н.А. Заболеваемость всего населения России в 2011 году / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ.
- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012; 5 (97): 6–11.
- Иткин Г.П., Шохина Е.Г., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Готье С.В. Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 2: 110–116.
- Шумаков В.И., Иткин Г.П., Романов О.В., Вашиуркин Д.В., Коньшева Е.Г., Нестеров В.А., Куликов Н.И., Кузьмин С.П., Дозоров К.Н. Современные проблемы механической поддержки кровообращения. *Мехатроника, автоматизация, управление*. 2007; 8: 34–40.
- Шумаков В.И., Толпекин В.Е., Шумаков Д.В. Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение. М.: Янус-К, 2003: 376.
- James K. Kirklin, MD, a David C. Naftel, PhD, a Robert L. Kormos. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013: 141–156.
- Григорян Р.Д. Математическая модель сердечно-сосудистой системы человека. *Биологическая медицинская кибернетика и бионика*. Киев, 1984; 2: 34–38.
- Парашин В.Б., Иткин Г.П. Биомеханика кровообращения: Учебное пособие / Под ред. С.И. Шукина. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005: 223.
- Сурков Д.А. Разработка и исследование моделей, алгоритмов, программно-аппаратного обеспечения для измерительно-управляющего комплекса технико-биологической системы: На примере аппаратов вспомогательного кровообращения: Диссерт. канд. техн. наук: 05.13.01, 14.00.41. М., 2006: 149.
- Defares J.G., Osborn J.J., Hara U.U. Theoretical synthesis of the cardiovasc. system. *Acta Physiol. Pharmacol.* 1963; 12 (3): 189–265.
- Erika D. Feller, Erik N. Sorensen, Michel Haddad, Richard N. Pierson, Frances L. Johnson, James M. Brown, Bartley P. Griffith. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (3): 1082–1088.
- Jeffrey R. Gohean, Mitchell J. George, Thomas D. Pate. Verification of a Computational Cardiovascular System Model Comparing the Hemodynamics of a Continuous Flow to a Synchronous Valveless Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Device. *ASAIO Journal*. 2013: 107–123.
- John R., Kamdar F., Liao K., Colvin-Adams M., Boyle A., Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1227–1234; discussion 34–35.
- Longya Xu, Minghua Fu. Computer Modeling of Interactions of an Electric Motor, Circulatory System, and Rotary Blood Pump. *ASAIO Journal*. 2000: 604–611.
- Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J., Ullrich S.L., Rivard D.C., Shah A.S., Russell S.D., Conte J.V. Right Heart Dysfunction After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II Devices. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 832–840.
- Roston S. Mathematical formulation of cardiovascular dynamics by use of the Laplas transform. *Bull. Math. Biophys.* 1959; 21: 1–11.
- Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A., Russell S.D., Conte J.V., Feldman D., Sun B., Tatooles A.J., Delgado R.M. 3rd, Long J.W., Wozniak T.C., Ghumman W., Farrar D.J., Frazier O.H. HeartMate II Investigators / Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2241–2251.

REFERENCES

- World health statistics / World Health Organisation. 2012.
- Kakorina E.P., Mihailova L.A., Ogryzko E.V., Kanteeva A.N., Kadulina N.A. Morbidity in Russia in 2011 year / Ministry of Health, Russia (in rus).
- Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov U.A. Koncevaia A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Hudyakov M.B., Shlyahoto E.V., Boycov S.A. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the «Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions» study. *Russian cardiologic magazine*. 2012; 5 (97): 6–11 (in rus).
- Itkin G.P., Shohina E.G., Shemakin S.U., Popcov V.N., Gotier S.V. Feature of Long-Term Mechanical Circulatory Support with Continuous-Flow Pump. *Vestnik of transplantology and artificial organs*. 2012; 2: 110–116 (in rus).
- Shumakov V.I., Itkin G.P., Romanov O.V., Vashurkin D.V., Konyshcheva E.G., Nesterov V.A., Kulikov N.I., Kuzmin S.P., Dozorov K.N. Contemporary issues of mechanical circulatory support. *Mechatronics, automation, control*. 2007; 8: 34–40 (in rus).
- Shumakov V.I., Tolpekin V.E. Shumakov D.V. Artificial heart and mechanical circulatory support. Moscow, Yanus-K, 2003: 376 (in rus).
- James K. Kirklin, MD, a David C. Naftel, PhD, a Robert L. Kormos. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013: 141–156.

8. Grigoryan R.D. Mathematiaical model of human cardiovascular system. *Biological, medical cybernetics bionics*. Kiev, 1984; 2: 34–38 (in rus).
9. Parashin V.B., Itkin G.P. Biomechanics of circulatory system. Study guide. Bauman Moscow State Technical University, 2005: 223 (in rus).
10. Surkov D.A. Development of models, methods, algorithms, software and hardware system for provision a mechanical circulatory support system. Dissertation 05.13.01, 14.00.41. M., 2006: 149.
11. Defares J.G., Osborn J.J., Hara U.U. Theoretical synthesis of the cardiovasc. system. *Acta Physiol. Pharmacol.* 1963; 12 (3): 189–265.
12. Erika D. Feller, Erik N. Sorensen, Michel Haddad, Richard N. Pierson, Frances L. Johnson, James M. Brown, Bartley P. Griffith. Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (3): 1082–1088.
13. Jeffrey R. Gohean, Mitchell J. George, Thomas D. Pate. Verification of a Computational Cardiovascular System Model Comparing the Hemodynamics of a Continuous Flow to a Synchronous Valveless Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Device. *ASAIO Journal*. 2013: 107–123.
14. John R., Kamdar F., Liao K., Colvin-Adams M., Boyle A., Joyce L. Improved survival and decreasing incidence of adverse events with the HeartMate II left ventricular assist device as bridge-to-transplant therapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1227–1234; discussion 34–35.
15. Longya Xu, Minghua Fu. Computer Modeling of Interactions of an Electric Motor, Circulatory System, and Rotary Blood Pump. *ASAIO Journal*. 2000: 604–611.
16. Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J., Ullrich S.L., Rivard D.C., Shah A.S., Russell S.D., Conte J.V. Right Heart Dysfunction After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II Devices. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 832–840.
17. Roston S. Mathematical formulation of cardiovascular dynamics by use of the Laplas transform. *Bull. Math. Biophys.* 1959; 21: 1–11.
18. Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A., Russell S.D., Conte J.V., Feldman D., Sun B., Tatroles A.J., Delgado R.M. 3rd, Long J.W., Wozniak T.C., Ghumman W., Farrar D.J., Frazier O.H. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2241–2251.

ФОРМИРОВАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Сургученко В.А.^{1, 3}, Пономарева А.С.^{1, 3}, Кирсанова Л.А.², Бубенцова Г.Н.², Скалецкий Н.Н.², Севастьянов В.И.^{1, 3}

¹ Лаборатория биоматериалов и систем доставки (зав. – д. б. н., проф. В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Лаборатория клеточной трансплантации (зав. – д. м. н. Н.Н. Скалецкий) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий» (директор – д. б. н., проф. В.И. Севастьянов), Москва, Российская Федерация

Цель. Доказательство возможности формирования в условиях *in vitro* тканеинженерной конструкции хрящевой ткани на основе клеточно-инженерной конструкции, состоящей из биополимерного гидрогелевого матрикса и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека. **Материалы и методы.** В качестве биodeградируемого матрикса был выбран биополимерный материал – композиция гетерогенного имплантируемого геля *Sphero*[®]ГЕЛЬ (производитель ЗАО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Московская обл.). Для получения тканеинженерной конструкции мезенхимальные стромальные клетки из подкожно-жировой клетчатки человека смешивали с биополимерным матриксом и культивировали в индукционной хондрогенной среде. **Результаты.** Показано, что под воздействием индукционной хондрогенной среды культуры мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека в сочетании с биополимерным матриксом образуют трехмерные структуры и синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, характерные для хрящевой ткани: коллаген II типа и гликозаминогликаны. **Заключение.** В процессе культивирования клеточно-инженерных конструкций хрящевой ткани образуются трехмерные структуры, которые начинают продуцировать компоненты собственного внеклеточного матрикса. Это свидетельствует о начальных стадиях формирования тканеинженерных конструкций хрящевой ткани в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: биополимерный матрикс, гидрогель, мезенхимальные стромальные клетки, жировая ткань, хондрогенная дифференцировка, тканеинженерная конструкция.

FORMATION OF TISSUE-ENGINEERED CONSTRUCT OF CARTILAGE *IN VITRO*

Сургученко В.А.^{1, 3}, Пономарева А.С.^{1, 3}, Кирсанова Л.А.², Бубенцова Г.Н.², Скалецкий Н.Н.², Севастьянов В.И.^{1, 3}

¹ Laboratory of biomaterials and delivery systems (Head – doct. of biol. sci., prof. V.I. Sevastianov) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Laboratory of cell transplantation (Head – doct. of med. sci. N.N. Skaletskiy) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

³ Institute of Biomedical Research and Technology (ANO) (Head – doct. of biol. sci., prof. V.I. Sevastianov), Moscow, Russian Federation

Aim. The goal of this study was to demonstrate the possibility of *in vitro* formation of tissue-engineered construct of cartilage on the basis of cell-engineered construct composed of biopolymer hydrogel matrix and human adipose-derived mesenchymal stromal cells. **Materials and methods.** As a biodegradable matrix, the heterogeneous composition of the implantable gel *Sphero*[®]GEL (Biomir Service, Krasnoznamensk, Moscow Region) was selected. To generate cell-engineered construct of cartilaginous tissue human adipose-derived mesenchymal stromal cells were mixed with biopolymer matrix *Sphero*[®]GEL and cultured in chondrogenesis medium.

Results. It was revealed that human adipose-derived mesenchymal stromal cells with biopolymer matrix under chondrogenic conditions generate three-dimensional structures and produce cartilaginous extracellular matrix components: collagen type II and glycosaminoglycans. **Conclusion.** It was discovered that 3-D structures formed in the process of culture of cell-engineered constructs, began to synthesize the components of the cartilage extracellular matrix. This indicates the initial stage of *in vitro* formation of tissue-engineered cartilage construct.

Key words: biopolymer matrix, hydrogel, mesenchymal stromal cells, adipose tissue, chondrogenic differentiation, tissue-engineered construct.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дегенеративные заболевания суставов приобретают все большую социально-медицинскую значимость. Заболеваемость остеоартрозом занимает в мире лидирующее место среди болезней суставов и наблюдается практически во всех возрастных группах.

Отсутствие в суставном хряще кровоснабжения, а также низкий уровень метаболизма из-за малого количества клеток в единице объема ткани приводят к тому, что полноценная репаративная регенерация хряща возможна лишь при небольших по площади повреждениях [1]. При обширных повреждениях хрящевой ткани, сопровождающихся разрушением надхрящницы, регенерацию хрящевой ткани опережает развитие грануляционной ткани в месте дефекта [2]. Консервативное лечение патологий сустава, а также применение таких оперативных техник, как стимуляция костного мозга, субхондральное просверливание кости, микропеломы и закрытие дефекта надкостничными или перихондриальными трансплантатами, а также частичное или полное эндопротезирование не всегда приводит к приемлемым результатам [3–6]. Метод лечения хряща, основанный на аутохондротрансплантации, получил большое коммерческое развитие [7, 8]. Однако этот метод также не лишен не-

достатков, основные из которых – травматичность биопсии здорового участка хряща, возможность дедифференцировки хондроцитов в условиях *in vitro*, включая фибробластоподобную перестройку [9] и неполное восстановление хрящевой ткани. В связи с этим в качестве альтернативы данному методу были рассмотрены варианты замены хондроцитов на мезенхимальные стромальные клетки (МСК), которые присутствуют во всех органах и тканях человеческого организма и обладают мультилинейным потенциалом дифференцировки в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях [10, 11]. Одним из перспективных источников МСК, благодаря простоте технологии выделения, достаточно высокому выходу клеток и минимальной травматичности для пациента, является жировая ткань (ЖТ). Было показано, что МСК ЖТ адгезивны к поверхности культурального пластика, фибробластоподобны, по совокупности поверхностных антигенов соответствуют фенотипу мезенхимальных стромальных клеток, обладают способностью к мультилинейной дифференцировке в мезенхимальные линии [12, 13]. Применение подходов клеточной и тканевой инженерии, заключающихся в трансплантации МСК на матриксах-носителях, представляет собой перспективный способ лечения дефектов хряща с использованием функциональных тканевых заменителей.

Сургученко Валентина Александровна – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории биоматериалов и систем доставки (зав. – д. б. н., проф. В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Севастьянов Виктор Иванович* – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией биоматериалов и систем доставки того же центра; директор АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация. *Пономарева Анна Сергеевна* – научный сотрудник той же лаборатории. *Скалецкий Николай Николаевич* – д. м. н., заведующий лабораторией клеточной трансплантации того же центра. *Кирсанова Людмила Анфилофьевна* – к. б. н., старший научный сотрудник той же лаборатории. *Бубенцова Галина Николаевна* – научный сотрудник той же лаборатории.

Для корреспонденции: Севастьянов Виктор Иванович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: раб. 8 (499) 196-88-74; моб. 8 (926) 275-61-90. E-mail: viksev@yandex.ru.

Surguchenko Valentina Aleksandrovna – cand. of phys.-math. sci., senior research fellow of laboratory of biomaterials and delivery systems (Head – doct. of biol. sci., prof. V.I. Sevastianov) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Sevastianov Viktor Ivanovich* – doct. of biol. sci., prof., head of laboratory of biomaterials and delivery systems at the same center; Head of Institute of Biomedical Research and Technology (ANO), Moscow, Russian Federation. *Ponomareva Anna Sergeevna* – research fellow at the same laboratory. *Skaletskiy Nikolay Nikolaevich* – doct. of med. sci., head of laboratory of cell transplantation the same center. *Kirsanova Lyudmila Anfilofievna* – cand. of biol. sci., senior research fellow at the same laboratory. *Bubentsova Galina Nikolaevna* – research fellow at the same laboratory.

For correspondence: Sevastianov Viktor Ivanovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1. Phone: work: 8 (499) 196-88-74; cell.: 8 (926) 275-61-90. E-mail: viksev@yandex.ru.

Основная цель применения матриксов – это доставка и удержание клеток в месте повреждения, а также обеспечение клеткам необходимого трехмерного окружения для формирования хрящевой ткани [14]. Матрикс для хрящевой ткани изготавливают из полимерных материалов синтетического или природного происхождения в виде гидрогелей, губок или волоконистых сеток [15].

Целью работы являлось доказательство возможности формирования в условиях *in vitro* тканеинженерной конструкции хрящевой ткани (ТИК ХТ) на основе клеточно-инженерной конструкции (КИК), состоящей из биополимерного гидрогелевого матрикса и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение и культивирование МСК ЖТч

Мезенхимальные стромальные клетки получали из образцов подкожно-жировой клетчатки человека по стандартной методике, описанной ранее [13]. Кратко, жировую ткань отмывали от крови в фосфатно-солевом растворе с добавлением антибиотиков, механически измельчали до получения гомогенной массы, которую затем обрабатывали раствором коллагеназы Type IA (Sigma, # C98891, США) из расчета 600 ед./г ткани. Фермент инактивировали ростовой средой (РС) для мезенхимальных стволовых клеток человека MesenPRO RS™ без глутамина, с ростовыми добавками MesenPRO RS™ Growth Supplement (Gibco® by Life Technologies™, USA). Клетки осаждали центрифугированием при 400 g, в течение 15 мин. Осадок фильтровали через набор фильтров с диаметром пор 100 мкм и 70 мкм, ресуспендировали в РС и рассеивали в культуральные флаконы (Corning-Costar, США). Культивирование осуществляли в стандартных условиях: при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1)% CO₂. Замену РС проводили каждые 3 суток. Визуально культуру оценивали с помощью инвертированного микроскопа (Micros MC700, Австрия). В экспериментах использовали МСК ЖТч 2–3 пассажей.

Биополимерный гидрогелевый матрикс

В качестве биodeградируемого матрикса был выбран зарегистрированный в России биополимерный гидрогель – композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*®ГЕЛЬ (производитель ЗАО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Московская область). *Сферо*®ГЕЛЬ изготовлен на основе компонентов внеклеточного матрикса тканей сельскохозяйственных животных, обладает высокими биосовместимыми и биостимулирующими свойствами и предназначен для замещения дефектов мягких тканей, включая применение в

клеточных технологиях. Инъекционная форма матрикса *Сферо*®ГЕЛЬ выпускается в шприцах. Время биорезорбции составляет от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от условий и места имплантации [14].

Дифференцировка МСК ЖТч в хондрогенном направлении

Индукцию хондрогенной дифференцировки МСК ЖТч в условиях *in vitro* осуществляли с использованием набора для хондрогенной дифференцировки STEMPRO® Chondrogenesis Differentiation Kit (Invitrogen, USA) в 3-D-культуре методом «микросфер» в соответствии с инструкцией производителя. Для этого проводили посев МСК ЖТч в концентрации 16×10^6 кл/мл в стандартной РС, добавляя по 10 мкл полученной суспензии на дно лунок 96-луночного культурального планшета, через 2 ч инкубации в лунки вносили хондрогенную дифференцировочную среду и культивировали при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1) % CO₂. Замену среды осуществляли каждые 3 суток.

Получение клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани

Для получения клеточно-инженерной конструкции хрящевой ткани (КИК ХТ) МСК ЖТч послойно смешивали с биополимерным матриксом *Сферо*®ГЕЛЬ в концентрации 2×10^6 кл/мл матрикса и культивировали в индукционной хондрогенной среде при температуре 37 °С во влажной атмосфере, содержащей (5 ± 1) % CO₂. Замену среды осуществляли каждые 3 суток. Время инкубации в дифференцировочной среде составило 14, 28 и 42 суток.

Гистология

Образцы микросфер и ТИК ХТ фиксировали в 10% растворе формалина в течение 4 ч, промывали в проточной воде и обезжировали в этаноле с восходящими концентрациями, обезжировали в смеси абсолютного этанола с хлороформом или ксилолом и заливали в парафин с добавлением пчелиного воска. Срезы толщиной 4–5 мкм получали с помощью микротомы Leica (модель RM 3255, Германия). Гистологические препараты депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим, по методу Маллори согласно стандартным методикам.

Иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа

Визуализацию окрашивания препаратов на коллаген человека II типа осуществляли с использо-

ванием Novocastra™ Concentrated Peroxidase Detection System (RE7130-K, Leica Microsystems), следуя инструкции производителя. Перед окрашиванием депарафинизованные гистологические срезы подвергали ретривизации инкубацией в 0,1% растворе трипсина при 37 °С в течение 30 мин. После инкубации с Novocastra™ Peroxidase Block, Novocastra™ Protein Block, оптимально разведенными первичными антителами к коллагену человека II типа, вторичными антителами и Novocastra™ Concentrated Streptavidin-HRP, срезы каждый раз дважды промывали в течение 5 мин раствором 0,5 М трис-буфера, pH = 7,6 (Sigma, США). Затем срезы промывали дистиллированной водой, докрашивали Novocastra™ Hematoxylin (RE7107, Leica Microsystems), проводили по восходящим концентрациям этанола, инкубировали с ксилолом и заключали в канадский бальзам. Реакция с пероксидазой вызывает видимый коричневый осадок в области местоположения антигена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хондрогенная дифференцировка МСК ЖТч в 3D-культуре

Через 5 суток в хондрогенной среде МСК ЖТч образовывали трехмерные структуры в виде непрозрачных микросфер диаметром ~ 1 мм. Гистологическая оценка полученных структур показала, что микросферы на 5-е сутки дифференцировки имеют рыхлую неоформленную структуру и не дают специфического окрашивания по Маллори и альциановым синим на коллаген и ГАГ, соответственно. Уже через 7 суток дифференцировки периферия каждой микросферы представлена 1–2 слоями фибробластоподобных жизнеспособных клеток, появляются тонкие волокна коллагена и сине-зеленое окрашивание, характеризующее появление ГАГ во внеклеточном матриксе. Через 10 суток наблюдается прогрессивное вращение фибробластоподобных клеток внутрь микросфер и заполнение ими центральной части, заметное и явное увеличение коллагеновых волокон, а также ГАГ. Через 14 суток хондрогенной дифференцировки МСК ЖТч (рис. 1, а) наблюдается прогрессивное образование ГАГ (рис. 1, б), коллагена (рис. 1, в), в сферах появляются отдельные локусы, заполненные внеклеточным матриксом, синтезированным клетками, составляющими микросферу. Матрикс в поверхностной зоне представлен пучками коллагеновых волокон, расположенных параллельно поверхности микросферы, что характерно для нормальной хрящевой ткани. Иммуногистохимическое окрашивание антителами показало, что коллагеновые волокна в микросферах

являются коллагеном II типа – основной тип коллагена хрящевой ткани (рис. 1, г).

Морфологические изменения КИК ХТ

Через 14 суток дифференцировки МСК ЖТч, послойно смешанных с матриксом *Сферо*®ГЕЛЬ, наблюдали образование трехмерных структур размером ~ 6 мм. Результаты гистологической оценки полученных структур показали, что через 14 дней в толще биополимерного матрикса присутствуют клетки с различными морфологическими характеристиками: фибробластоподобные с вытянутым ядром и овальные с округлым ядром (рис. 2, а); точно установить тип клеток затруднительно. Показано образование собственного внеклеточного матрикса, имеющего волокнистую структуру, коллагеновая природа которой подтверждается при специфическом окрашивании по методу Маллори (рис. 2, б). Через 28 суток количество клеток овальной формы с округлым ядром в срезах значительно увеличивается, клеточная популяция становится более однородной, встречаются хондробластоподобные клетки. Обнаружено заметное увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемого клетками в процессе культивирования. Собственный внеклеточный матрикс имеет волокнистую структуру (рис. 3, а, б).

К сожалению, на сроках 14 и 28 суток нам не удалось выявить наличие коллагена II типа в полученных конструкциях, возможно, вследствие недостаточного количества клеток или слишком малого времени дифференцировки. К 42-м суткам хондрогенной дифференцировки наблюдали продолжение увеличения клеточной массы, прорастание клеток в толщу матрикса *Сферо*®ГЕЛЬ и увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемого клетками. Наблюдали спонтанное образование сфероподобных структур, сходных с микросферами, полученными из МСК ЖТч в 3D-культуре (рис. 3, в, г). Также было обнаружено цитоплазматическое окрашивание клеток антителами к коллагену человека II типа, что может говорить о начале синтеза клетками коллагена II типа (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что образующиеся в процессе культивирования КИК ХТ трехмерные структуры, состоящие из дифференцированных в хондрогенном направлении МСК ЖТч, начинают продуцировать компоненты собственного внеклеточного матрикса. Это свидетельствует о начальных стадиях формирования ТИК ХТ в условиях *in vitro*. Можно предположить, что на более поздних

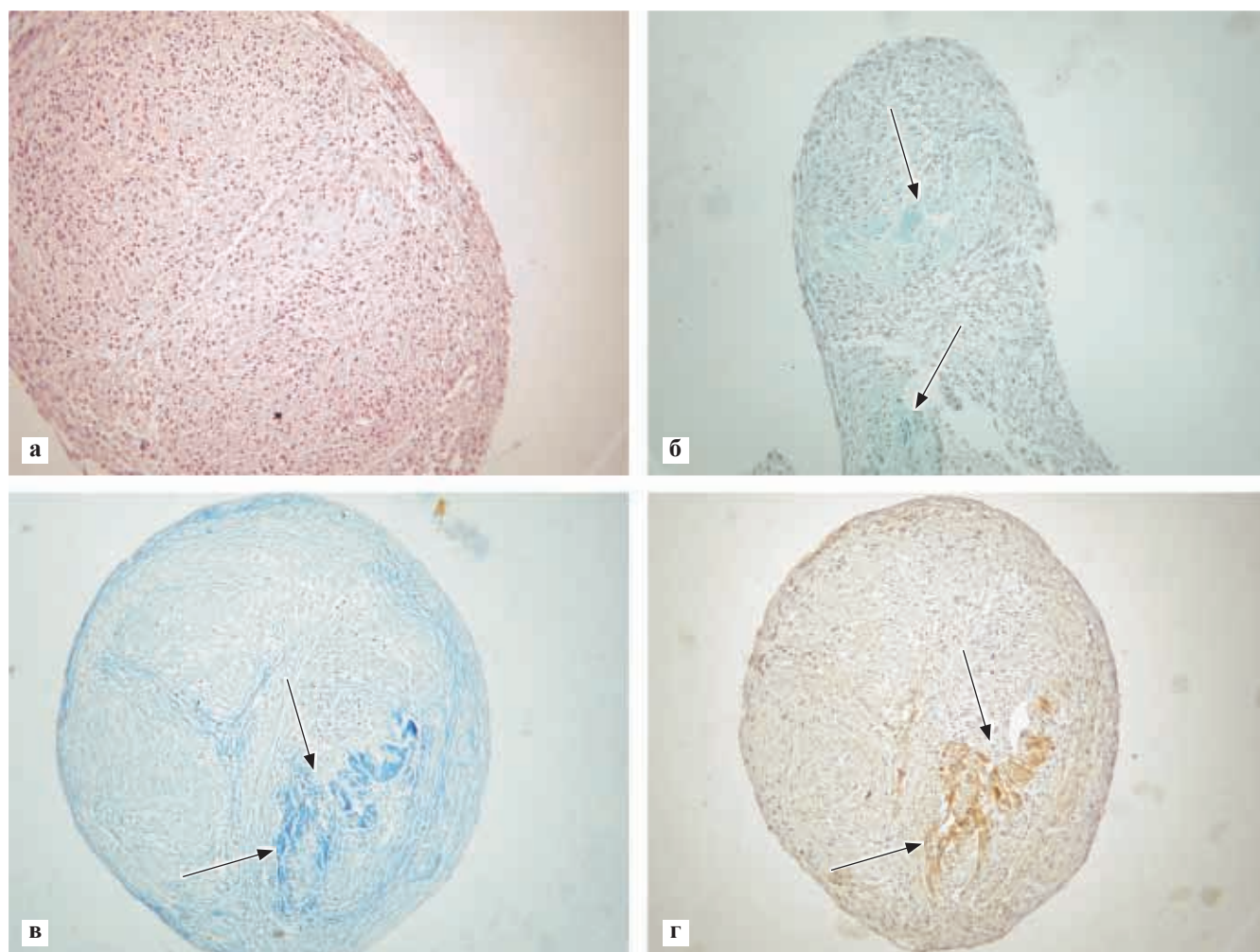


Рис. 1. Хондрогенная дифференцировка МСК ЖТч в 3-D-культуре (микросферы), 14 дней: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – окрашивание альциановым синим на гликозаминогликаны (указано стрелками); в – окрашивание на collagen по методу Маллори (указано стрелками); г – иммуногистохимическое окрашивание антителами к collagenу человека II типа (указано стрелками). ×200

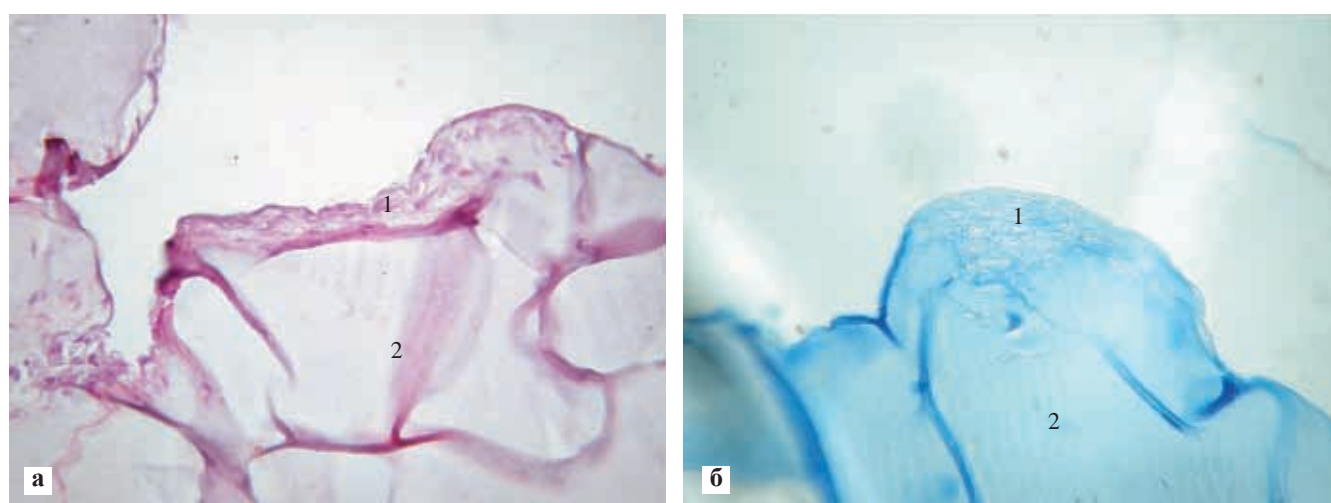


Рис. 2. ТИК ХТ, 14 дней: а – окрашивание гематоксилином и эозином; б – окрашивание по методу Маллори; 1 – МСК ЖТч; 2 – биополимерный матрикс *Сферо*®ГЕЛЬ. ×400

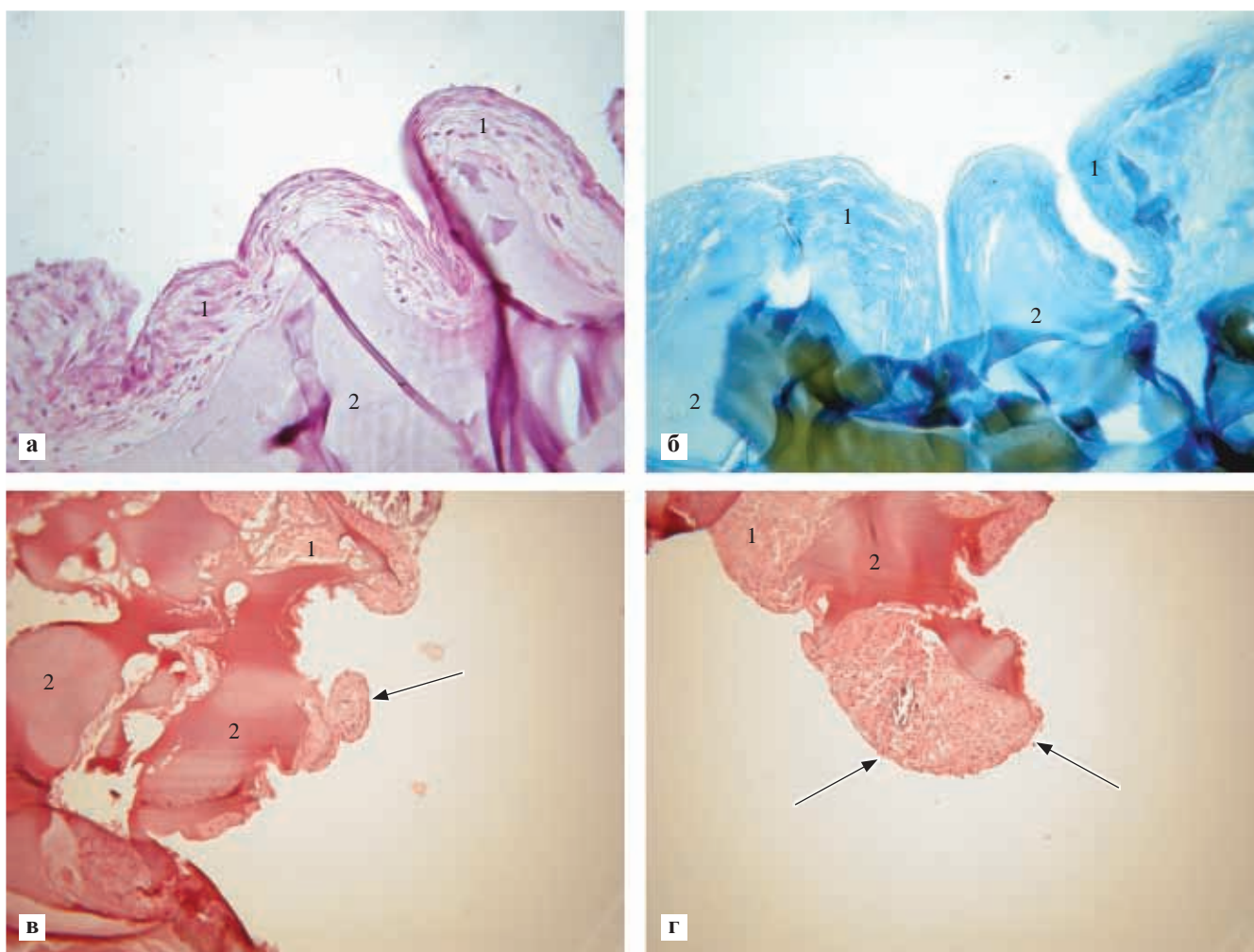


Рис. 3. ТИК ХТ: а – 28 дней хондрогенной дифференцировки. Окрашивание гематоксилином и эозином. б – 28 дней хондрогенной дифференцировки. Окрашивание по методу Маллори. в, d – 42 дня хондрогенной дифференцировки. Окрашивание гематоксилином и эозином. Микросфероподобные структуры указаны стрелками; 1 – МСК ЖТч; 2 – биополимерный матрикс *Сферо*[®]ГЕЛЬ. ×200

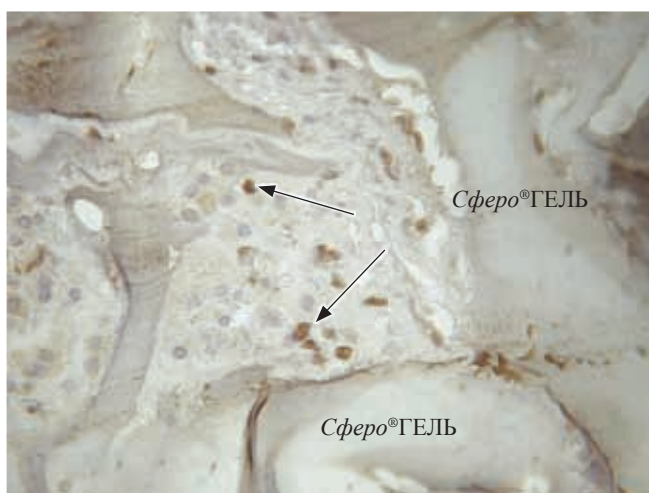


Рис. 4. ТИК ХТ, 42 дня хондрогенной дифференцировки. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену человека II типа (указано стрелками). ×1000

сроках внеклеточный матрикс ТИК ХТ начнет постепенно замещать резорбирующийся биополимерный матрикс *Сферо*[®]ГЕЛЬ с образованием хрящевой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Melero-Martin J.M., Al-Rubeai M.* In vitro expansion of chondrocytes. *Topics in Tissue Engineering*. 2007; 3: 37.
2. *Мазуров В.И.* Болезни суставов. СПб.: «СпецЛит», 2008: 27–31.
3. *Drakos M.C., Allenin A.A.* Nonoperative Treatment Options for Symptomatic Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. *Cartilage repair strategies*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 55–68.
4. *Деев Р.В.* Анализ рынка клеточных препаратов для коррекции патологии скелетных тканей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2006; 2 (4): 78–83.

5. Solomon D.J., Williams R.J., Warren R.F. Marrow Stimulation and Microfracture for the Repair of Articular Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 69–84.
6. Miniaci A., Jambor C., Petrigliano F.A. Autologous Osteochondral Transplantation. Williams RJ, editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 105–114.
7. Redman S.N., Oldfield S.F., Archer C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*. 2005; 9: 23–32.
8. Jones D.G., Peterson L. Autologous Chondrocyte Implantation. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 137–166.
9. Marlovits S., Hombauer M., Truppe M., Vecsei V., Schlegel W. Changes in the ratio of type-I and type-II collagen expression during monolayer culture of human chondrocytes. *J. Bone Joint Surg*. 2004; 86B (2): 286–295.
10. Mehlhorn A.T., Schmal H., Kaiser S., Lepski G., Finkenzeller G., Stark G.B., Sudkamp N.P. Mesenchymal Stem Cells Maintain TGF-b-Mediated Chondrogenic Phenotype in Alginate Bead Culture. *Tissue Engineering*. 2006; 12 (6): 1393–1403.
11. Danišovič E., Lesný P., Havlas V., Teyssler P., Syrová Z., Kopáni M., Fajeríková G., Trč T., Syková E., Jendelová P. Chondrogenic differentiation of human bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Applied Biomedicine*. 2007; 5: 139–150.
12. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz P., Hedrik M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*. 2001; 17: 211–228.
13. Егорова В.А., Пономарева А.С., Богданова Н.Б., Абрамов В.Ю., Севастьянов В.И. Характеристика фенотипа МСК из жировой ткани человека методом проточной цитометрии. *Технологии живых систем*. 2009; 5: 40–46.
14. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сургученко В.А., Пономарева А.С. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине. В книге: Биосовместимые материалы (учебное пособие) / Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: Изд-во «МИА», 2011; II (3): 237–252.
15. Chung C., Burdick J.A. Engineering Cartilage Tissue, *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2008; 60 (2): 243–260.
3. Drakos M.C., Allenin A.A. Nonoperative Treatment Options for Symptomatic Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 55–68.
4. Deev R.V. Market analysis of cell substances for skeletal tissue pathologies correction. *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2006; 2 (4): 78–83. (in rus).
5. Solomon D.J., Williams R.J., Warren R.F. Marrow Stimulation and Microfracture for the Repair of Articular Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 69–84.
6. Miniaci A., Jambor C., Petrigliano F.A. Autologous Osteochondral Transplantation. Williams RJ, editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 105–114.
7. Redman S.N., Oldfield S.F., Archer C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*. 2005; 9: 23–32.
8. Jones D.G., Peterson L. Autologous Chondrocyte Implantation. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 137–166.
9. Marlovits S., Hombauer M., Truppe M., Vecsei V., Schlegel W. Changes in the ratio of type-I and type-II collagen expression during monolayer culture of human chondrocytes. *J. Bone Joint Surg*. 2004; 86B (2): 286–295.
10. Mehlhorn A.T., Schmal H., Kaiser S., Lepski G., Finkenzeller G., Stark G.B., Sudkamp N.P. Mesenchymal Stem Cells Maintain TGF-b-Mediated Chondrogenic Phenotype in Alginate Bead Culture. *Tissue Engineering*. 2006; 12 (6): 1393–1403.
11. Danišovič E., Lesný P., Havlas V., Teyssler P., Syrová Z., Kopáni M., Fajeríková G., Trč T., Syková E., Jendelová P. Chondrogenic differentiation of human bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Applied Biomedicine*. 2007; 5: 139–150.
12. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz P., Hedrik M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*. 2001; 17: 211–228.
13. Егорова В.А., Пономарева А.С., Богданова Н.Б., Абрамов В.Ю., Севастьянов В.И. Характеристика фенотипа МСК из жировой ткани человека методом проточной цитометрии. *Технологии живых систем*. 2009; 5: 40–46.
14. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сургученко В.А., Пономарева А.С. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине. В книге: Биосовместимые материалы (учебное пособие) / Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: Изд-во «МИА», 2011; II (3): 237–252.
15. Chung C., Burdick J.A. Engineering Cartilage Tissue, *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2008; 60 (2): 243–260.

REFERENCES

1. Melero-Martin J.M., Al-Rubeai M. In vitro expansion of chondrocytes. *Topics in Tissue Engineering*. 2007; 3: 37.
2. Mazurov V.I. Joint diseases. SPb.: «SpetsLit», 2008: 27–31 (in rus).
3. Drakos M.C., Allenin A.A. Nonoperative Treatment Options for Symptomatic Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 55–68.
4. Deev R.V. Market analysis of cell substances for skeletal tissue pathologies correction. *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2006; 2 (4): 78–83. (in rus).
5. Solomon D.J., Williams R.J., Warren R.F. Marrow Stimulation and Microfracture for the Repair of Articular Cartilage Lesions. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 69–84.
6. Miniaci A., Jambor C., Petrigliano F.A. Autologous Osteochondral Transplantation. Williams RJ, editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 105–114.
7. Redman S.N., Oldfield S.F., Archer C.W. Current strategies for articular cartilage repair. *European Cells and Materials*. 2005; 9: 23–32.
8. Jones D.G., Peterson L. Autologous Chondrocyte Implantation. Williams R.J., editor. Cartilage repair strategies. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007: 137–166.
9. Marlovits S., Hombauer M., Truppe M., Vecsei V., Schlegel W. Changes in the ratio of type-I and type-II collagen expression during monolayer culture of human chondrocytes. *J. Bone Joint Surg*. 2004; 86B (2): 286–295.
10. Mehlhorn A.T., Schmal H., Kaiser S., Lepski G., Finkenzeller G., Stark G.B., Sudkamp N.P. Mesenchymal Stem Cells Maintain TGF-b-Mediated Chondrogenic Phenotype in Alginate Bead Culture. *Tissue Engineering*. 2006; 12 (6): 1393–1403.
11. Danišovič E., Lesný P., Havlas V., Teyssler P., Syrová Z., Kopáni M., Fajeríková G., Trč T., Syková E., Jendelová P. Chondrogenic differentiation of human bone marrow and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Applied Biomedicine*. 2007; 5: 139–150.
12. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz P., Hedrik M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue engineering*. 2001; 17: 211–228.
13. Егорова В.А., Пономарева А.С., Богданова Н.Б., Абрамов В.Ю., Севастьянов В.И. Характеристика фенотипа МСК из жировой ткани человека методом проточной цитометрии. *Технологии живых систем*. 2009; 5: 40–46 (in rus).
14. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Немец Е.А., Сургученко В.А., Пономарева А.С. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине / Sevastianov V.I. and Kirpichnikov M.P., editors. Biosovmestimje materialy (Uchebnoe posobie). M.: «MIA», 2011; II (3): 237–252 (in rus).
15. Chung C., Burdick J.A. Engineering Cartilage Tissue, *Adv. Drug. Deliv. Rev*. 2008; 60 (2): 243–260.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МСК РАЗЛИЧНОЙ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЗРЕЛОСТИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Горкун А.А.³, Онищенко Н.А.^{1, 2}, Крашенинников М.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Можейко Н.П.¹, Башкина Л.В.¹, Сабурина И.Н.³, Севастьянов В.И.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (директор – академик РАМН, проф. А.А. Кубатиев), Москва, Российская Федерация

Цель. Сравнить эффективность использования МСК (мезенхимальных стромальных клеток) различной онтогенетической зрелости (МСК костного мозга – МСК КМ и МСК пупочного канатика МСК ПК) на восстановительные процессы в поврежденной печени. **Материалы и методы.** В 4 группах опытов на крысах Вистар (n = 80) с моделью токсического фиброзирующего повреждения печени (ФПП) было изучено влияние МСК различной онтогенетической зрелости на процессы восстановительной регенерации: 1-я гр. – контроль; 2-я и 3-я гр. – введение МСК КМ в составе *Сферо*[®]ГЕЛЬ-лонг в дозах $2,5 \times 10^6$ и $5,0 \times 10^6$ клеток соответственно; 4-я гр. – введение МСК ПК в виде клеточных сфероидов ($8-10 \times 10^5$ клеток). Клетки вводили в печень через 7 суток после окончания моделирования ФПП и изучали эффект клеточной терапии в течение 180 суток. Об эффективности корригирующей терапии судили по результатам функционального и морфологического состояния печени (гистологический контроль паренхимы и непаренхиматозных тканей). **Результаты.** МСК КМ в обеих дозах и МСК ПК способствовали более быстрой нормализации печеночных ферментов по сравнению с контролем (1-я гр.); однако различия в скорости восстановления нарушенных энзиматических функций печени между группами 2, 3 и 4 отсутствовали. Через 90 суток после применения клеток установлена более выраженная регенераторная активность используемых клеток в 3-й и 4-й группах; через 180 суток более выраженная активация восстановительных процессов отмечена в 3-й группе; в 4-й группе на этом сроке оказались более выраженными процессы склерозирования. **Заключение.** Для индукции восстановительных процессов в печени целесообразно использовать не МСК ПК, а МСК КМ в составе *Сферо*[®]ГЕЛЬ, так как МСК КМ оказывают не только местное, но и системное иммунорегуляторное воздействие, увеличивая пул Т-регуляторных клеток, которые являются дополнительным переносчиком регенерационной информации в организме.

Ключевые слова: хроническое фиброзирующее повреждение печени, мезенхимальные стромальные клетки.

USING OF MSC WITH DIFFERENT ONTOGENETIC MATURITY FOR CORRECTION OF CHRONIC FIBROSING LIVER DAMAGE

Shagidulin M.Y.^{1, 2}, Gorkun A.A.³, Onishchenko N.A.^{1, 2}, Krasheninnikov M.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Mogeiko N.P.¹, Bashkina L.V.¹, Saburina I.N.³, Sevastjanov V.I.¹, Gautier S.V.^{1, 2}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and Artificial Organs I.M. Setchenov First Moscow State Medical University (rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

³ The Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMSci (Head – academician, prof. A.A. Kubatiev), Moscow, Russian Federation

Aim. To compare the effectiveness of MSC with different degree of ontogenetic maturity (MSC bone marrow – MSC BM and MSC umbilical cord – MSC UC) on regenerative processes in injured liver. **Methods.** In 4 groups of experiments on Wistar rats (n = 80) with a model of fibrotic toxic liver damage (FLD) it was studied the effect of MSCs with different degree of ontogenetic maturity on recovery processes at the regeneration of damaged liver: 1 gr. – Control, 2 gr. and 3 gr. introduction of MSC BM, included in Sphero®GEL-long in doses of 2.5×10^6 and 5.0×10^6 cells, respectively, and 4 gr. – introduction of MSC UC in the form of cell-spheroids ($8-10 \times 10^5$ cells). The cells were injected into the damaged liver in 7 days after the end of FDL-modeling. The effect of cell therapy was studied during 180 days. The effectiveness of corrective therapy was evaluated by the results of functional and morphological investigations of livers (histological control of parenchymal and nonparenchymal liver tissue). **Results.** MSC BM in both doses and MSC UC contributed to a more rapid normalization of liver enzyme indices compared with the control (1 gr.), but the differences in the rate of recovery of disturbed enzymatic liver functions between groups 2, 3 and 4 – were absent. In 90 days after the cell application it was determined a more pronounced recovery activity of cells in groups 3 and 4; in 180 days the more pronounced activation of recovery processes was observed in group 3; but in group 4 the sclerotic processes were more pronounced in this period. **Conclusion.** For the induction of recovery processes in damage liver it is advisable not to use the MSC UC, but to use MSC BM in the Sphero®GEL, because MSC BM exert not only local but also systemic immune-regulatory effect, increasing the pool of T-reg. cells, which are additional carriers of regeneration information in organism.

Key words: fibrotic liver damage, mesenchymal stromal cells.

Шагидулин Мурат Юнусович – к. м. н., заведующий отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Горкун Анастасия Алексеевна* – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и патологии развития ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (директор – академик РАМН, проф. А.А. Кубатиев), Москва, Российская Федерация. *Онищенко Нина Андреевна* – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией биотехнологии стволовых клеток ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье); профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье), ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Крашенинников Михаил Евгеньевич*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии стволовых клеток того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической патологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Можейко Наталья Павловна* – к. м. н., врач патологоанатомического отделения того же центра. *Башкина Людмила Валентиновна* – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии стволовых клеток того же центра. *Севастьянов Виктор Иванович* – д. б. н., профессор, заведующий отделом биомедицинских технологий и тканевой инженерии того же центра. *Готье Сергей Владимирович* – академик, д. м. н., профессор, директор того же центра; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Сабурова Ирина Николаевна* – д. б. н., заведующая лабораторией клеточной биологии и патологии развития ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (директор – академик РАМН, проф. А.А. Кубатиев), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 (499) 196-87-90; моб. 8 (915) 260-82-84. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru.

Shagidulin Murat Yunusovich – cand. of med. sci., Head of experimental transplantology and artificial organs Department, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation; chair of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Gorkun Anastasiya Alekseevna* – cand. of bio. sci., senior researcher fellow of Laboratory of Cell Biology and Pathology of Development The Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMSci, Moscow, Russian Federation. *Onishchenko Nina Andreevna* – prof., Head of the Laboratory of biotechnology stem cells Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation; chair of transplantology and artificial organs (Head – academic, prof. S.V. Gautier) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Krashennnikov Mikhail Evgen'evich* – cand. of bio. sci., senior researcher of Stem Cells Laboratory Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Ilyinsky Igor Mikhailovich* – professor, Head of Clinical Pathology Department at the same center; chair of transplantology and artificial organs (head – academician, prof. Gautier S.V.) I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member prof. P.V. Glybochko). *Mozheiko Natalia Pavlovna* – cand. of med. sci., the doctor of Clinical Pathology Department at the same center.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что ткань печени обладает уникальной способностью к восстановительной регенерации, которая, однако утрачивается (ингибируется) при развитии тяжелого фиброзирующего процесса в ней. Методы регенеративной медицины предназначены восстанавливать сниженный регенерационный потенциал клеток печени как путем активации процессов дедифференцировки (т. е. омоложения) паренхиматозных клеток печени в очагах повреждения, так и путем активации функции регионарных стволовых клеток печени (овальные клетки, клетки Ито) и костного мозга, обеспечивая тем самым мобилизацию собственных стволовых ресурсов организма [1, 2] и дерепрессию генов, отвечающих за синтез тканеспецифических белков, клеточное деление и регенерацию.

По современным представлениям, стволовые прогениторные клетки костного мозга, в том числе содержащиеся в нем резидентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК), являются неизменными участниками восстановительного морфогенеза печени, так как непосредственно оказывают свое регенераторное воздействие на систему стволовых/прогениторных клеток печени [1, 3]. Существуют данные, что МСК, трансплантированные в печень реципиента, приобретают фенотип гепатоцитов [4–8], с трансплантацией МСК крысам в поврежденную печень отрицается возможность дифференцировки этих клеток в гепатоциты. В то же время было показано, что при введении МСК крысам на ранних стадиях фиброзирующего процесса в печени выраженность процессов дефиброзирования печени находится в прямой зависимости от используемой дозы МСК [9]. Эти данные позволили нам предположить, что предотвращения развития фиброзов в поврежденной печени можно достигнуть не только используя МСК в достаточной дозе, но и используя МСК с более высокой биорегуляторной активностью, которая может быть достигнута за счет снижения онтогенетической зрелости этих клеток, например при использовании МСК из пупочного канатика новорожденных. Для проверки этого предположения нами было предпринято настоящее исследование. Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение эффективности коррекции функциональных и структурных нару-

шений в поврежденной печени крыс при использовании МСК различной онтогенетической зрелости: из костного мозга взрослых крыс и из пупочного канатика новорожденного человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все манипуляции на животных проводились с 9 до 12 часов при комнатной температуре ($t = 22\text{--}24\text{ }^{\circ}\text{C}$), что исключало суточные колебания митотической активности клеток П. Работа выполнялась в соответствии с требованиями, изложенными в приказе МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и в приложении к приказу МЗ СССР № 565 от 04.10.1977 г.; а также в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 1973 г.; Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) № 1045–73 от 1973 г. и постановлением правительства Москвы от 1 октября 2002 года № 819–ПП.

Опыты по моделированию хронического токсического фиброзирующего повреждения печени с переходом в цирроз (ФПП) проводили на крысах-самцах линии Вистар весом 250–260 г ($n = 100$) путем курсового введения CCl_4 на персиковом масле по модифицированной нами схеме в течение 6 недель [9]. После создания модели хронического фиброзирующего повреждения печени (ФПП) все животные были разделены на 4 группы в зависимости от типа и дозы МСК, примененной для коррекции печеночной недостаточности (ПН).

Для выделения и культивирования МСК из костного мозга (КМ) использовали крыс-самцов линии Август весом 150–170 г ($n = 20$). Приготовление культуры МСК КМ осуществляли по общепринятой методике, подробно описанной в наших публикациях [10, 11]. Выделенные клетки (жизнеспособность по окраске трипановым синим составила $94 \pm 2\%$) представляли собой первичную культуру, преимущественно мононуклеарных клеток КМ, которые затем высеивали в количестве 2,0–2,5 млн кл/мл в культуральные флаконы. Затем культуральные флаконы помещали в CO_2 -инкубатор с 5% концентрацией CO_2 и 95% содержанием атмосферного воздуха с повышенной влажностью. Через 2 суток после выделения первичной культуры неприкрепившую-

Bashkina Lydmila Valentinovna – cand. of med. sci., senior researcher of Stem Cells Laboratory at the same center. *Sevastianov Viktor Ivanovich* – professor, Head of the department of biomedical technologies and tissue engineering at the same center. *Gautier Sergey Vladimirovich* – academician, professor, Head at the same center. Head of transplantology and artificial organs chair I.M. Setchenov First Moscow state Medical University (rector – corresponding member prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Saburina Irina Nikolaevna* – Head of the Laboratory of Cell Biology and Pathology of Development The Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMSci, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Shagidulin Murat Ynusovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya str., 1. Phone: 8 (499) 196-87-90; mob. 8 (915) 260-82-84. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru.

ся клеточную взвесь удаляли, а оставшиеся клетки с фибробластоподобной морфологией продолжали культивировать. Замену культуральной среды на свежую осуществляли каждые 3–4 суток. После образования 70% от конфлюэнтного монослоя клетки однократно отмывали раствором Версена, затем снимали раствором Версена с 0,25% трипсина, ресуспендировали в ростовой среде и разливали в новую культуральную посуду. Для эксперимента использовали клетки 1-го и 2-го пассажа. Общий срок культивирования клеточного материала составлял 10 суток.

Полученный материал представлял собой прикрепившиеся к пластику распластанные фибробластоподобные клетки (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) и считался пригодным для трансплантации, так как сохранял пролиферативную активность и не содержал погибших клеток.

Выделение и культивирование МСК из пупочного канатика (ПК) осуществляли путем механического измельчения фрагментов ПК методом ферментативной дезагрегации в 0,075% растворе коллагеназ I и IV типа. Культивирование проводили в стандартных условиях (37 °C; 5% CO₂) в полной ростовой среде DMEM/F12 (1:1) с добавлением 2 mM L-глутамина, 50 мкг/мл гентамицина, 1% ИТС (инсулин трансферин селенит натрия) и 10% FCS (замену среды производили каждые 2 суток) и высевали на чашки Петри в концентрации 50 × 10³ кл/см². Культуры пассировали с использованием 0,25% раствора трипсина в плотности 50 тыс. кл/см². Плотность монослоя культуры клеток контролировали под микроскопом СКХ41 (Olimpus, Япония), фоторегистрацию осуществляли с помощью цифровой камеры DP300 (Olimpus, Япония). При каждом пассаже производили подсчет клеток с использованием автоматического счетчика клеток Countess (Invitrogen, США). На четвертом пассаже клеток клонированной культуры МСК ПК в полную ростовую среду добавляли VEGF (10 нг/мл) – фактор роста эндотелия сосудов и через 7 суток инкубации МСК ПК переводили в 3-D условия, что достигалось культивированием в системе «висячая капля». Для получения «висячих капель» из полученной суспензии на крышку чашки Петри наносили капли объемом 30 мкл, около 100 капель на одну крышку, для предотвращения испарения в чашку добавляли 5–6 мл ростовую среду DMEM/F12 (1:1) с добавлением 2 mM L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина. Клетки культивировали в системе «висячая капля» в стандартных условиях (37 °C; 5% CO₂) в течение 5–7 суток в количестве более 2 тыс. кл. в «висячей капле».

Клеточную терапию во всех 4 группах опытов проводили на 7-е сутки после завершения модели-

рования хронического ФПП. Крыс оперировали при анестезии Zoletil-100 из расчета 5 мг на 100 г веса.

В 1-й контрольной группе после окончания моделирования хронического ФПП в печень вводили физиологический раствор в количестве 650 мкл. Во 2-й и 3-й группах применяли МСК КМ, смешанные с гетерогенным биосовместимым и биodeградируемым гелем «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» (0,65 мл) и такую клеточно-инженерную конструкцию (КИК) дробно вводили (в количестве 250 мкл) в паренхиму поврежденной печени крыс: во 2-й группе в дозе 2,5 × 10⁶ клеток, а в 3-й группе – в дозе 5,0 × 10⁶ клеток. Сферо®ГЕЛЬ-лонг (ЗАО «БИОМИР сервис», Москва) представляет собой гетерогенный имплантируемый гель со средним размером микрочастиц ~ 150 мкм, набухаемостью – не менее 87%, pH = 4,8–7,2 и временем биорезорбции Сферо®ГЕЛЯ до 1 года. Гель «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» использовали для удержания МСК КМ в печени в едином объеме и для защиты аллогенных клеток от иммунного повреждения. В 4-й группе в поврежденную печень крыс вводили клеточные сфероиды диаметром 100–150 мкм, сформированные из 5 дневных культур МСК пупочного канатика человека в количестве 400 сфероидов (8–10 × 10⁵ клеток) без какой-либо защиты их от иммунного повреждения.

Специальную иммуносупрессивную терапию в этих опытах не проводили.

Эффективность коррекции клинических и структурных изменений в печени после моделирования хронического ФПП и трансплантации МСК КМ и МСК ПК в печень изучали через 30, 90 и 180 суток после их введения.

В крови животных измеряли динамику редукции ферментов цитолиза – АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы с помощью тест-полосок Reflotron™ на биохимическом анализаторе Reflotron™ («Roche», Швейцария). Гистологические исследования ткани печени и зон трансплантации в нее клеточно-инженерной конструкции проводили путем окрашивания срезов печени гематоксилином и эозином, а также по Массону, Маллори и Ван Гизону. О степени индукции регенеративных процессов в организме при использовании МСК КМ и МСК ПК судили по результатам измерения содержания Т-регуляторных клеток (FoxP³) мононуклеарной фракции клеток периферической крови на разных сроках применения клеточной терапии. Мононуклеарную фракцию клеток получали методом градиентного центрифугирования на Ficoll-Paque. Исследование проводили на цитофлуориметре FC-500 фирмы Beckman – Coulter, с использованием моноклональных антител фирмы «e-Bioscience» к крысиным антигенам CD4, CD25 и FoxP³ клеток крысы, меченных флуорохромами PE, Fitc и PE-Cy5 соответственно.

Морфометрический анализ осуществляли с помощью программы ImageJ.

Статистические различия в результатах биохимического исследования крови в исследуемых группах оценивали по критерию t-Стьюдента. Выявленные различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Летальность крыс во время затравки составила 20%, что свидетельствовало о выборе эффективной схемы применения CCl_4 для моделирования токсического цирроза.

После завершения моделирования хронической печеночной недостаточности было выявлено повышение уровня ферментов цитолиза – гипертрансферазия: АлАТ и АсАТ повышалось в 3–4,5 раза, а щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 5 раз во всех группах опытов (рис. 1); в дальнейшем в опытах без применения клеточной терапии (1-я контрольная группа животных) к концу 1-го месяца эти показатели снижались, но оставались на повышенном уровне по сравнению с интактными животными более 3 месяцев. В то же время при использовании клеточно-инженерных конструкций (МСК КМ в «Сферо®ГЕЛЬ-лонг») (гр. 2; 3) и МСК ПК в сфероидах (гр. 4), использованных для коррекции ХПН, цитолитический синдром был также выявлен, однако показатели цитолиза в этих экспериментальных группах и на всех сроках были достоверно ниже, чем в контрольной группе (рис. 1), и на всех сроках достоверно не различались между собой.

Функциональная компенсация, развивающаяся без и на фоне применения клеточной терапии, еще, однако, указывала на отсутствие структурных нарушений в печени. Действительно, спустя 30 суток после окончания затравки в контрольной группе (гр. 1) отмечались тяжелые структурные нарушения в печени: на фоне изменения балочного строения печеночных долек в печени отмечались выраженный полиморфизм паренхиматозных клеток, жировая дистрофия гепатоцитов, проявляющаяся появлением в большом количестве гепатоцитов с дегенерирующими ядрами и с внутриядерными липидными включениями на фоне достоверного снижения количества двухядерных гепатоцитов (табл. 1). Указанные изменения в структуре паренхиматозных клеток в контрольной группе (гр. 1) достоверно сохранялись в течение 90 и 180 суток после окончания затравки животных по сравнению с интактными животными (табл. 1). Структурные изменения в печени животных контрольной группы не ограничивались деструкцией паренхиматозных клеток. Уже на ранних сроках после моделирования ПН (на 30 сутки) наступала цирротическая трансформация деструктивных изменений в печени, при-

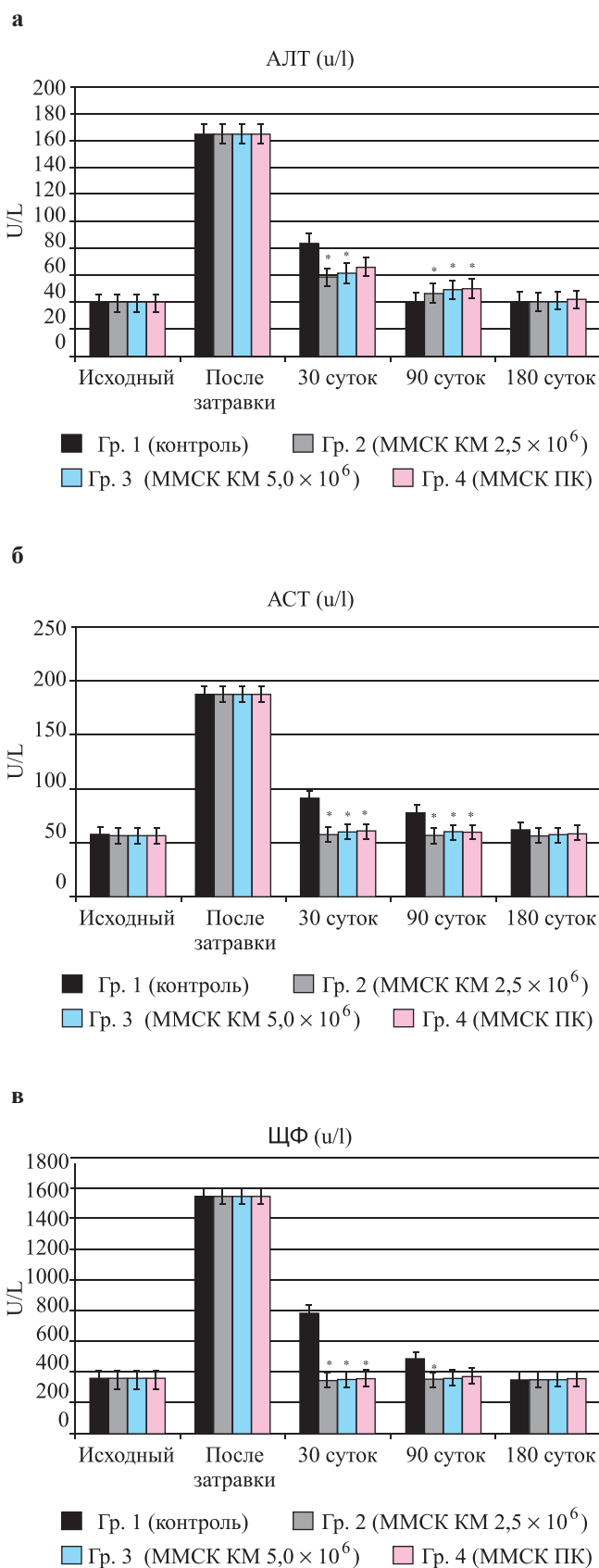


Рис. 1. Динамика восстановления уровня ферментов цитолиза в крови животных на различных сроках после моделирования (гр. 1 – контроль) и лечения хронической ПН (гр. 2; 3; 4): а – АлАТ (N до 40 ЕД); б – АсАТ (N до 60 ЕД) и в – щелочной фосфатазы (N до 350 ЕД). * – различие достоверно по сравнению с контролем (гр. 1), $p < 0,05$

чем возникшие нарушения прогрессировали к 60, 90 и 180-м суткам после окончания затравки за счет разрастания соединительной ткани и формирования внутридолькового фиброза (табл. 2, рис. 2, а и 3, а).

В работах ряда авторов [12–16] показано, что МСК при введении в организм способны активизировать тканевые металлопротеиназы и их фибролиз-

тическую активность и тем самым способствовать активизации процессов дефиброзирования поврежденных тканей.

Наши исследования подтвердили, что внутрипеченочное введение как МСК КМ (гр. 2 и 3), так и МСК ПК (гр. 4) снижают выраженность процессов фиброзирования в печени после моделирования на

Таблица 1

Гистологическая характеристика гепатоцитов печени крыс после моделирования хронического токсического повреждения без (гр. 1) и на фоне трансплантации клеточно-инженерных конструкций (КИК), состоящих из МСК КМ на матриксе «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» (2-я и 3-я гр.) и сфероидов МСК ПК (гр. 4)

Показатели, %	N Интактная печень (норма)	Токсическое повреждение печени	Контроль гр. 1 (CCL4 + физ. р-р) n = 20			Гр. 2 (CCL4 + TX МСК КМ 2,5 млн) n = 20		Гр. 3 (CCL4 + TX МСК КМ 5,0 млн) n = 20		Гр. 4 (CCL4 + TX МСК ПК) n = 20	
			Срок после введения физ. р-ра, сут			Срок после TX КИК, сут		Срок после TX КИК, сут		Срок после TX сфероидов, сут	
			30	90	180	90	180	90	180	90	180
Гепатоциты с признаками жировой дистрофии	8 ± 1	* 782 ± 81	* 372 ± 3,5	* 25 ± 7,0	* 18 ± 8,0	* 18 ± 6,8	* 15 ± 7,2	* 7,0 ± 2,1	# 8,1 ± 2,7	*** 5,4 ± 1,3	** 24,3 ± 3,5
Гепатоциты с дегенерирующими ядрами	1,3 ± 0,3	* 322 ± 31	* 131 ± 18	* 15 ± 3,2	* 5,0 ± 1,1	*# 0,9 ± 0,4	* 1,6 ± 0,5	*** 0,9 ± 0,12	** 1,5 ± 0,21	*** 0,7 ± 0,4	** 1,5 ± 0,12
Количество двуядерных гепатоцитов	54,8 ± 7,2	* 32,2 ± 5,1	* 29,2 ± 2,6	* 41,6 ± 3,7	* 45 ± 5,0	* 42,1 ± 4,1	* 48 ± 6,0	** 47,1 ± 6,0	** 52,03 ± 7,0	** 37,8 ± 3,5	** 38,3 ± 3,4
Гепатоциты с внутриядерными липидными включениями	–	* 3 ± 0,5	* 15,0 ± 1,8	* 3,5 ± 0,4	* 1,8 ± 0,3	–	–	–	–	–	–

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с нормой; ** – p < 0,05 по сравнению с 30-ми сутками в контрольной группе; # – p < 0,05 по сравнению с 90-ми сутками в контрольной группе.

Таблица 2

Результаты морфометрического измерения площади соединительной ткани, кровеносных сосудов и желчных протоков после моделирования хронического токсического повреждения без (гр. 1) и на фоне трансплантации в печень клеточно-инженерных конструкций (КИК), состоящих из МСК КМ на матриксе «Сферо®ГЕЛЬ-лонг» (2-я и 3-я группы) и сфероидов МСК ПК (гр. 4) и сфероидов МСК ПК (4-я группа)

Показатели, %	N Интактная печень (норма)	Контроль гр. 1 (CCL4 + физ. р-р) n = 20			Гр. 2 (CCL4 + TX МСК КМ, 2,5 млн) n = 20		Гр. 3 (CCL4 + TX МСК КМ, 5,0 млн) n = 20		Гр. 4 (CCL4 + TX МСК ПК) n = 20	
		Срок после введения физ. р-ра, сут			Срок после TX КИК, сут		Срок после TX КИК, сут		Срок после TX, сут	
		30	90	180	90	180	90	180	90	180
Площадь соединительной ткани	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,8	** 5,6 ± 2,7	** 16,3 ± 3,5	2,2 ± 0,5	** 4,8 ± 1,2	*** 1,0 ± 0,3	*** 4,3 ± 1,5	*** 1,2 ± 0,3	*** 8,2 ± 2,14
Площадь кровеносных сосудов	2,7 ± 0,7	4,1 ± 1,2	** 8,7 ± 1,2	** 9,5 ± 2,0	** 10,1 ± 3,8	** 13,4 ± 4,1	** 12,3 ± 4,4	** 14,5 ± 4,2	** 10,0 ± 4,2	** 11,7 ± 3,3
Площадь желчных протоков	1,8 ± 0,8	2,7 ± 0,5	3,6 ± 0,7	** 6,7 ± 3,6	** 4,6 ± 1,1	** 7,0 ± 2,2	** 5,3 ± 0,3	** 7,8 ± 1,3	** 5,4 ± 0,2	** 6,3 ± 4,3

Примечание. ** – p < 0,05 по сравнению с 30-ми сутками в контрольной группе; # – p < 0,05 по сравнению с аналогичным сроком контрольной группы.

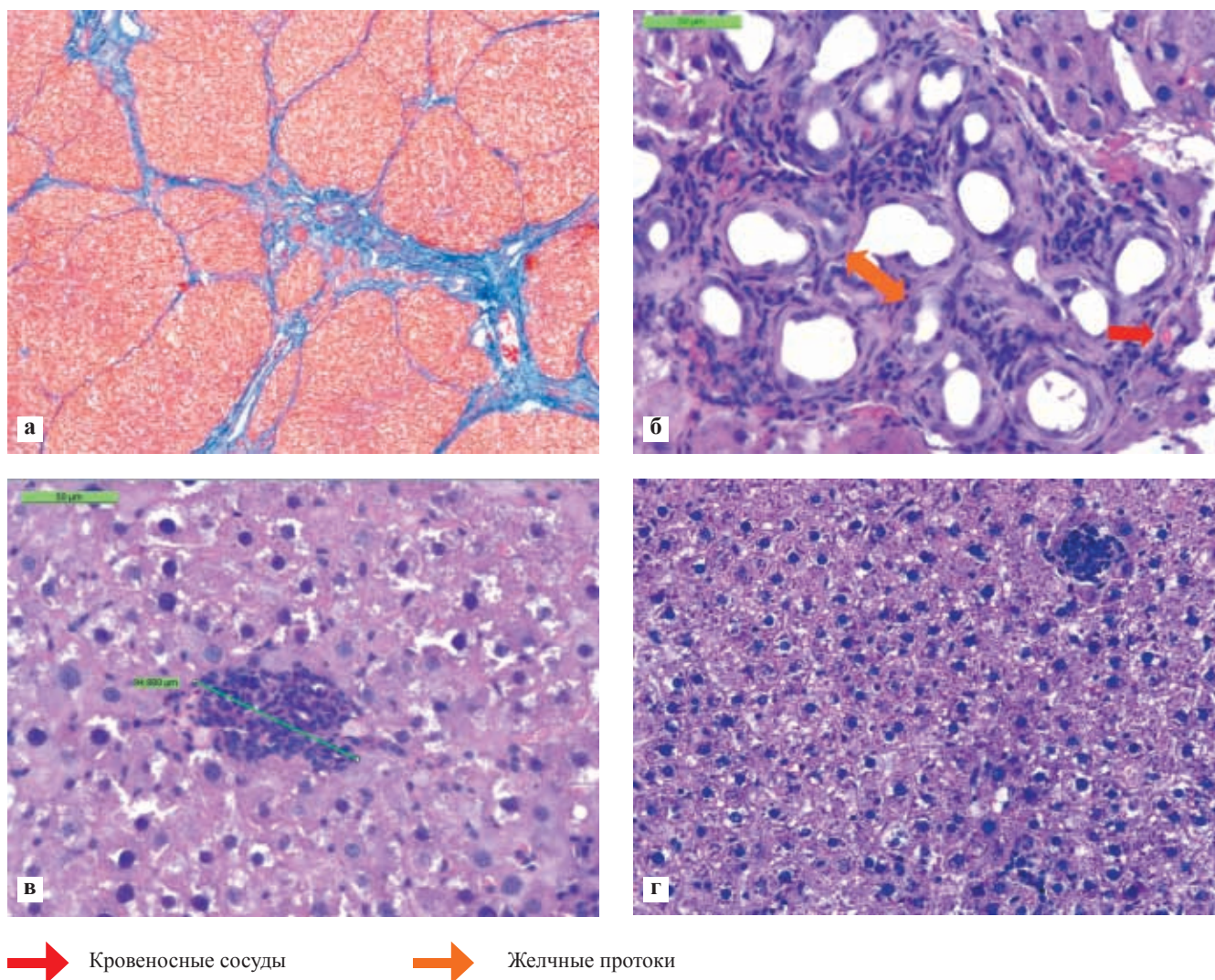


Рис. 2. Гистологическая картина печеночной ткани спустя 90 суток после моделирования ФПП: а – контроль – 1-я гр. Ложные дольки. Окраска по Маллори. $\times 100$; б – 3-я гр. Трансплантация МСК КМ в дозе 5 млн. Образование кровеносных сосудов и желчных протоков в зоне клеточно-инженерной конструкции. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$; в – 3-я гр. Трансплантация МСК КМ в дозе 5 млн. В паренхиме печени округлые образования, состоящие из МСК КМ, желчных протоков и сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$; г – 4-я гр. Трансплантация МСК ПК. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

крысах хронического ФПП по сравнению с контролем (табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что процессы дефиброзирования поврежденной печени были достоверно более выражены на 90-е сутки наблюдения в группе 3 и 4, по сравнению с аналогичным сроком в контрольной группе (табл. 2). На этом сроке в указанных группах нами отмечена также тенденция к увеличению кровенаполнения ткани печени и площади желчных протоков в ней (табл. 2). На рис. 1, б и в видно, что на 90-е сутки наблюдения в зонах трансплантации ткане-инженерных конструкций, состоящих из МСК КМ (3-я группа), а также в паренхиме печени этих животных происходит образование новых кровеносных сосудов и желчных протоков в зонах скопления МСК КМ. В группах 2, 3 и 4 на 90-е сутки наблюдения отмечено также улучшение гистологических

характеристик гепатоцитов в печени по сравнению с контролем (1-я группа) (табл. 1, рис. 2, в и г). При продолжении динамических исследований состояния печени на более отдаленных сроках после моделирования ФПП нами было отмечено, что в контрольной 1-й группе к 180-м суткам наблюдения процессы деструкции в паренхиме печени медленно нивелировались (табл. 1), тогда как площадь непаринхиматозных структур (площадь соединительной ткани, кровеносных сосудов и желчных протоков) к 180-м суткам достоверно увеличивалась (табл. 2 и рис. 3, а). При анализе результатов терапии МСК КМ (гр. 2 и 3) и МСК ПК (гр. 4) на 180-е сутки наблюдения было установлено, что в этих группах процессы деструкции гепатоцитов и непаринхиматозных тканей постепенно нивелируются, причем восстановительные процессы в этих группах более

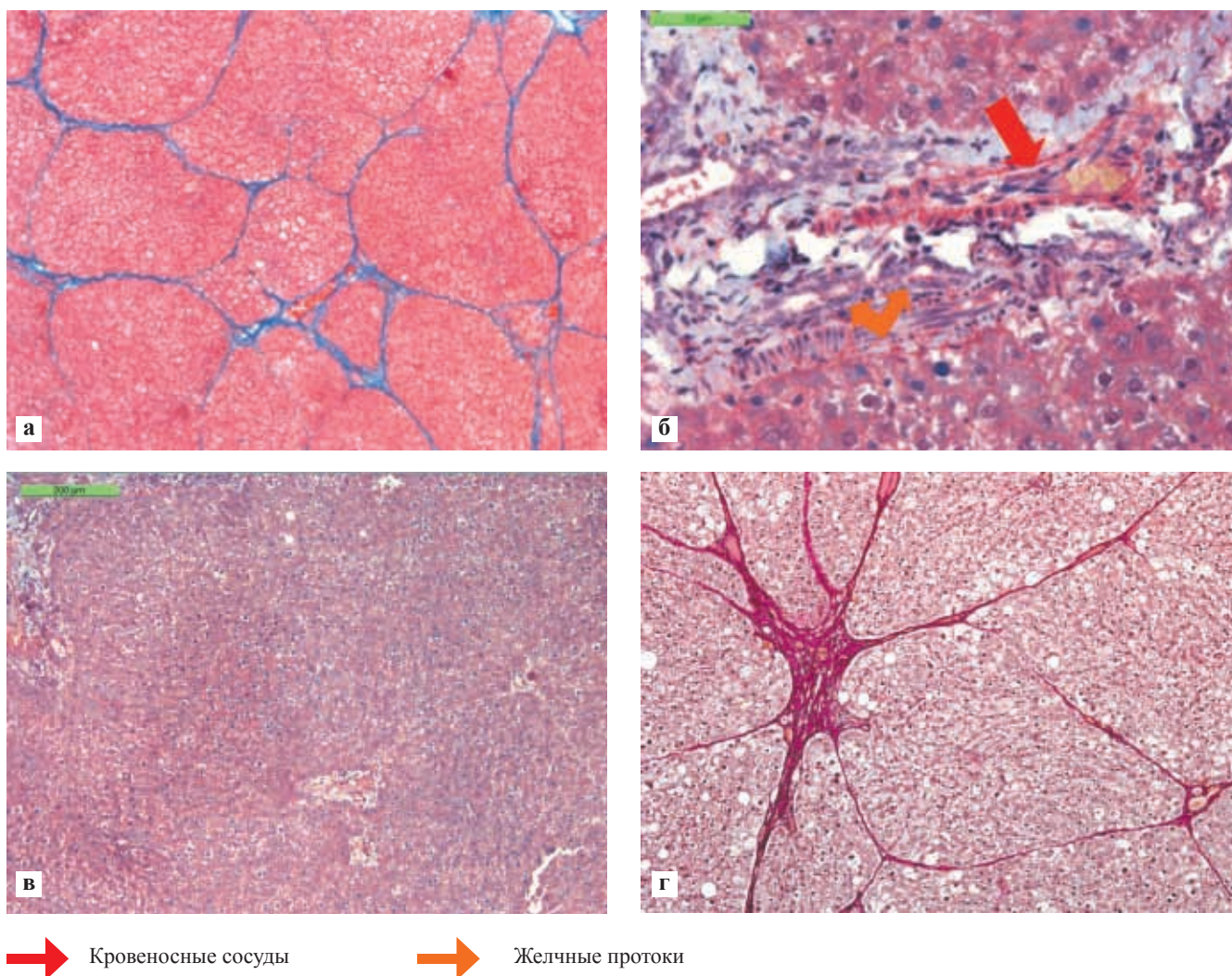


Рис. 3. Гистологическая картина печеночной ткани спустя 180 суток после моделирования ПН: а – контроль – 1-я гр. Цирроз печени. Окраска на соединительную ткань по Маллори. $\times 100$; б – 3-я гр. Новообразованные желчные протоки и сосуды в зоне введения клеточно-инженерной конструкции. Окраска по Массону. $\times 400$; в – 3-я гр. Очаговая умеренная дистрофия гепатоцитов после имплантации клеточно-инженерной конструкции. Окраска по Массону. $\times 100$; г – 4-я гр. Образование соединительной ткани после трансплантации клеточных сфероидов МСК ПК. Окраска по Ван Гизону. $\times 100$

выражены по сравнению с контролем (табл. 1 и 2). Однако при сравнении результатов измерения показателей в 3-й и 4-й группах можно отметить, что восстановительные процессы в паренхиме печени (количество гепатоцитов с признаками жировой дистрофии, количество двуядерных гепатоцитов) и в непаренхиматозных тканях печени (площадь соединительной ткани, кровеносных сосудов и желчных протоков) происходят более интенсивно при использовании для клеточной терапии не МСК ПК, а МСК КМ в более высокой дозе – 5,0 млн клеток (табл. 1 и 2). Иллюстрацией этого положения могут служить рис. 3, в, г. Ни в одном из опытов с применением МСК КМ нами не было отмечено интенсивного разрастания соединительной ткани, а в зонах трансплантации клеточно-инженерных конструкций нами отмечены новообразованные желчные протоки и кровеносные сосуды (рис. 2, б, 3, б).

Результаты применения МСК ПК на сроке 180 суток оказались для нас неожиданными, так как мы полагали, что клетки ПК, которые имеют меньшую онтогенетическую зрелость, должны более активно перепрограммировать и индуцировать восстановительные процессы в поврежденных органах. Можно полагать, что увеличение площади новообразованной соединительной ткани в печени при использовании МСК ПК на отдаленных сроках обусловлено их более выраженной способностью индуцировать восстановительные процессы, а не способностью их перепрограммировать, и это может быть обусловлено их менее выраженными стволовыми свойствами и отсутствием какого-либо иммунзащитного барьера (МСК ПК не были заключены в «Сферо®ГЕЛЬ»).

Как всякий регенераторный процесс, восстановление структуры ткани поврежденной печени

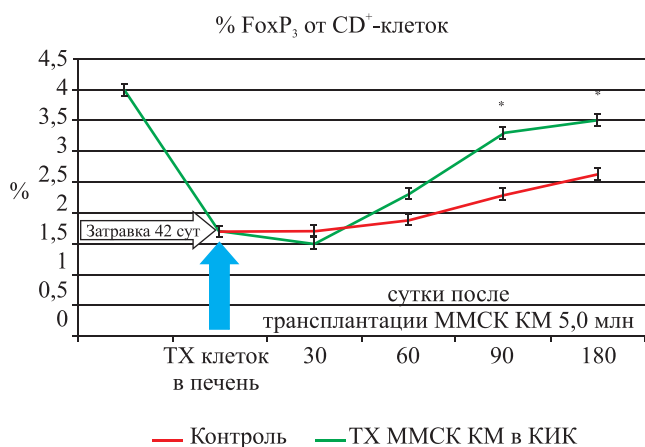


Рис. 4. Динамика содержания FoxP₃ клеток после затравки CCl₄ и введения МСК КМ в дозе 5,0 млн клеток

должен сопровождаться длительной активацией иммунитета, но не воспалительного, а ее регуляторного звена. В опытах с динамической регистрацией процентного содержания Т-регуляторных клеток (измерение FoxP₃ от CD⁴-Т-клеток) мы подтвердили, что моделирование ПН сопровождалось не только процессами деструкции, но и снижением уровня Т-рег. клеток; активация восстановительных процессов при введении МСК КМ сопровождалась повышением уровня в крови популяции Т-рег. клеток (рис. 4). Если исходить из того, что МСК были получены из костного мозга, который является главным органом иммуногенеза в организме, то нельзя исключить, что более высокий уровень восстановительных процессов в поврежденной печени обусловлен также дополнительной системной активацией клеток костного мозга, иммунные клетки которого (лимфоцитов) становятся более активными переносчиками регенерационной информации в орган [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыты с моделированием ПН и применением МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции функциональных и структурных нарушений в печени показали, что МСК КМ и МСК ПК в течение 90 суток одинаково индуцируют восстановительные процессы в паренхиме и непаренхиматозных тканях печени. На более отдаленных сроках (180 суток) регуляторный потенциал МСК КМ более выражен, чем у МСК ПК, применение которых не препятствует развитию процессов фиброобразования печени на отдаленных сроках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Синусоидальные клетки печени и

клеток костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; VI (2): 73–87.

2. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. *Трансплантология*. 2004; 7 (3): 76–90.
3. Люндуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; XII (2): 100–107.
4. Fang B., Shi M., Liao L., Yang S., Liu Y., Zhao R.C. Systemic infusion of FLK1+ mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplant*. 2004; 78: 83–88.
5. Черных Е.Р., Останин А.А., Пальцев А.И. Стволовые клетки в регенерации печени: новые подходы к лечению печеночной недостаточности. *Гепатология*. 2004; 5: 24–33.
6. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L., Schwartz R.E., Keene C.D., Ortiz-Gonzalez X.R., Reyes M., Lenvik T., Lund T., Blackstad M., Du J., Aldrich S., Lisberg A., Low W.C., Largaespada D.A., Verfaillie C.M. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002; 418: 41–49.
7. Schwartz R.E., Reyes M., Koodie J., Jiang Y., Blackstad M., Lund T., Lenvik T., Johnson S., Hu W.S., Verfaillie C.M. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J. Clin. Invest*. 2002; 109: 1291–1302.
8. Terada N., Hamazaki T., Oka M., Hoki M., Mastalerz D.M., Nakano Y., Meyer E.M., Morel L., Petersen B.E., Scott E.W. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002; 416: 542–545.
9. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Газизов И.М., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е., Аврамов П.В. Двухфазная динамика воздействия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; XIII (3): 51–58.
10. Шумаков В.И., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А., Быстров В.А., Бриль А.Г., Абалмасов К.Г. Культура клеток, содержащая клетки-предшественники остеогенеза, имплантант на ее основе и его использование для восстановления целостности кости. Патент № 2240135. 20.11. 2004 г.
11. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Севастьянов В.И. Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности. Патент № 2010110063/14 (014141). 03.03.2011.
12. Dai L.J., Li H.Y., Guan L.X., Ritchie G., Zhou J.X. The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. *Stem Cell Res*. 2009; 2 (1): 16–25.
13. Terai S., Ishikawa T., Omori K., Aoyama K., Marumoto Y., Urata Y., Yokoyama Y., Uchida K., Yamasaki T.,

- Fujii Y., Okita K., Sakaida I.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells*. 2006; 24 (10): 2292–2298.
14. *Киясов А.П., Одинцова А.Х., Гумерова А.А., Газизов И.М., Фаррахов А.З., Кундакчян Г.Г., Абдулхаков С.Р., Черемина Н.А., Йылмаз Т.С.* Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток больным хроническими гепатитами. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2008; 3 (1): 70–75.
 15. *Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S., Zocco M.A., Tittoto P., Leone G., Pola P., Gasbarrini G., Di Campi C.* Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig. Liver Dis*. 2007; 39: 878–882.
 16. *Esch J.S. 2nd, Knoefel W.T., Klein M., Ghodsizad A., Fuerst G., Poll L.W., Piechaczek C., Burchardt E.R., Feifel N., Stoldt V., Stockschröder M., Stoecklein N., Tustas R.Y., Eisenberger C.F., Peiper M., Häussinger D., Hosch S.B.* Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23: 463–470.
 17. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А.* Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Монография. М.: Лавр, 2009: 307.
 7. *Schwartz R.E., Reyes M., Koodie J., Jiang Y., Blackstad M., Lund T., Lenvik T., Johnson S., Hu W.S., Verfaillie C.M.* Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J. Clin. Invest*. 2002; 109: 1291–1302.
 8. *Terada N., Hamazaki T., Oka M., Hoki M., Matalerz D.M., Nakano Y., Meyer E.M., Morel L., Petersen B.E., Scott E.W.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002; 416: 542–545.
 9. *Onishchenko N.A., Lyundup A.V., Gazizov I.M., Deev R.V., Shagidulin M.Y., Avramov P.V.* Two-phase dynamics of fibrolytic effect of bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells (MSC) in chronic fibrotic liver damage. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; XIII (3): 51–58 (in rus).
 10. *Shumakov V.I., Krashennnikov M.E., Onishchenko N.A., Bystrov V.A., Brill A.G., Abalmasov K.G.* Cell culture, comprising osteogenic precursor cells, the implant based on it and use it to restore the integrity of the bone. Patent number 2240135. from 20.11.2004 (in rus).
 11. *Gautier S.V., Shagidulin M.Y., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Sevastyanov V.I.* The method and graft for treating hepatic insufficiency. Patent number 2010110063/14 (014141). from 03.03.2011 (in rus).
 12. *Dai L.J., Li H.Y., Guan L.X., Ritchie G., Zhou J.X.* The therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on hepatic cirrhosis. *Stem Cell Res*. 2009; 2 (1): 16–25.
 13. *Terai S., Ishikawa T., Omori K., Aoyama K., Marumoto Y., Urata Y., Yokoyama Y., Uchida K., Yamasaki T., Fujii Y., Okita K., Sakaida I.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells*. 2006; 24 (10): 2292–2298.
 14. *Kiyasov A.P., Odintsov A.H., Gumerova A.A., Gazizov I.M., Farrahov A.Z., Kundakchyan G.G., Abdulkhakov S.R., Cheremina N.A., Yilmaz T.S.* Transplantation of autologous hematopoietic stem cell patients with chronic hepatitis. *Klet. transpl. and tkan. inzheneriya*. 2008; 3 (1): 70–75 (in rus).
 15. *Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S., Zocco M.A., Tittoto P., Leone G., Pola P., Gasbarrini G., Di Campi C.* Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig. Liver Dis*. 2007; 39: 878–882.
 16. *Esch J.S. 2nd, Knoefel W.T., Klein M., Ghodsizad A., Fuerst G., Poll L.W., Piechaczek C., Burchardt E.R., Feifel N., Stoldt V., Stockschröder M., Stoecklein N., Tustas R.Y., Eisenberger C.F., Peiper M., Häussinger D., Hosch S.B.* Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23: 463–470.
 17. *Shumakov V.I., Onishchenko N.A.* Biological reserves of bone marrow cells and correction of organ dysfunctions. Монография. М.: Лавр, 2009: 307 (in rus).

REFERENCES

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНОЙ ФРАКЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТАМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Чернявский А.М.¹, Кливер Е.Н.¹, Покушалов Е.А.², Романов А.Б.², Терехов И.Н.³, Кливер Е.Э.⁴

¹ Центр кардиохирургии аорты и коронарных артерий (руководитель – д. м. н., проф. А.М. Чернявский) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

² Центр хирургической аритмологии (руководитель – д. м. н. Е.А. Покушалов) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

³ Отдел лучевой и функциональной диагностики, отделение рентгеновской компьютерной томографии (зав. – к. м. н. В.П. Курбатов) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Лаборатория патоморфологии и электронной микроскопии (зав. – д. м. н. А.М. Волков) ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация

Цель. Оценка долгосрочных результатов медикаментозной терапии и интрамиокардиального введения моноклеарной фракции клеток костного мозга пациентам с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца. **Материалы и методы.** 109 пациентов были рандомизированы методом конвертов на две группы: первой группе ($n = 55$) выполнялось интрамиокардиальное введение моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга и проводилась терапия сердечной недостаточности, вторая группа ($n = 54$) получала только медикаментозную терапию. Пациенты проходили клиническое обследование при поступлении в стационар, через 6 и 12 месяцев после начала исследования. **Результаты.** В первой группе функциональный класс стенокардии достоверно снизился (с $3,3 \pm 0,2$ в начале исследования до $2,5 \pm 0,1$, через 12 месяцев). Расстояние, пройденное во время 6-минутного теста ходьбы, возросло с исходных 185 ± 39 до 359 ± 69 метров во время 12-месячного контроля. Класс стенокардии снизился с $3,1 \pm 0,4$ в начале исследования до $1,6 \pm 0,4$ во время 12-месячного контроля. Миннесотский индекс качества жизни снизился в первой группе с $65,3 \pm 21$ до $22,4 \pm 6$ пунктов, а в контрольной группе – до $59,9 \pm 16$. Напротив, сердечная недостаточность у пациентов второй группы неуклонно прогрессировала: с $3,5 \pm 0,1$ функционального класса по NYHA в начале исследования до $3,9 \pm 0,1$ во время 12-месячного контроля. Класс стенокардии не изменился ($3,5 \pm 0,5$ в начале исследования, и $3,5 \pm 0,4$ через 12 месяцев соответственно). **Заключение.** Интрамиокардиальная имплантация моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга является безопасным методом и приводит к улучшению функции левого желудочка, клинических данных и прогноза заболевания.

Ключевые слова: моноклеарная фракция аутологичных клеток костного мозга, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

RESULTS OF INTRAMYOCARDIAL ADMINISTRATION OF A MONONUCLEAR FRACTION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW CELLS IN CHD PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIANSUFFICIENCY

Cherniavsky A.M.¹, Kliever Ye.N.¹, Pokushalov Ye.A.², Romanov A.B.², Terekhov I.N.³,
Kliever Ye.E.⁴

¹ Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery (Head – doct. of med. sci., professor A.M. Cherniavsky), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

² Center for Surgical Arrhythmology (Head – doct. of med. sci. Ye.A. Pokushalov), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

³ Department of Radiology & Functional Diagnostics X-Ray CAT Division (Head – cand. of med. sci. V.P. Kurbatov) Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Electron Microscopy & Pathomorphology Laboratory (Head – doct. of med. sci. A.M. Volkov), Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk, Russian Federation

Aim. Evaluation of long-term results of drug therapy and intramyocardial administration of a mononuclear fraction of bone marrow cells in CHD patients with chronic cardiac insufficiency. **Materials and methods.** 109 patients were randomized into two groups by using an envelope method. Intramyocardial administration of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells and cardiac insufficiency therapy were performed for the 1st group (n = 55), while the 2nd group (n = 54) received drug therapy only. All patients underwent clinical examination at admission and at 6 and 12 months after the onset of the study. **Results.** In the 1st group the angina functional class was reliably lowered (from 3.3 ± 0.2 at the onset of the study down to 2.5 ± 0.1 after 12 months). The distance covered during a 6-minute walk test increased from the initial 185 ± 39 meters up to 359 ± 69 meters by the end of the 12th month. The angina class decreased from 3.1 ± 0.4 at the onset of the study down to 1.6 ± 0.4 by the end of the 12th month. Minnesota Life Quality Index reduced from 65.3 ± 21 points down to 22.4 ± 6 points in the first group, while in the control one it decreased down to 59.9 ± 16 points. On the contrary, cardiac insufficiency in patients of the second group tended to continually progress: from NYHA FC 3.5 ± 0.1 at the beginning of the study up to 3.9 ± 0.1 in the course of 12-month observation. The angina class remained the same (3.5 ± 0.5 at the beginning and 3.5 ± 0.4 after 12 months respectively). **Conclusion.** Intramyocardial implantation of a mononuclear fraction of autologous bone marrow cells is a safe method that contributes to the improvement of the left ventricular function, clinical data and prognosis.

Key words: mononuclear fraction of autologous bone marrow cells, cardiac insufficiency, coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация клеток костного мозга рассматривается как потенциально многообещающая терапия для пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Проведенные клинические исследования подтвердили безопасность метода интрамиокардиального введения мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) [1–6]. Кроме того, результаты данных исследований доказали уменьшение симптомов стенокардии, увеличение миокардиальной перфузии и улучшение сократительной функции миокарда после введения клеток костного мозга. Однако более масштабных исследований по оценке эффективности имплантации МФККМ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) до сих пор не проводилось [1].

Основной целью настоящего исследования была сравнительная оценка долгосрочных результатов современной медикаментозной терапии и интрамиокардиального введения МФККМ пациентам с хронической сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки влияния интрамиокардиального введения МФККМ было проведено полное рандомизированное исследование группы пациентов, которое включало 109 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию с целью улучшения функции сердца. Критериями включения были: инфаркт миокар-

да в анамнезе давностью 12 месяцев и более до момента включения в исследование; дефект перфузии миокарда по данным перфузионной сцинтиграфии ($Tc-99m$); клинические симптомы сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Критерии исключения: возможность прямой реваскуляризации (ангиопластика со стентированием и/или аортокоронарное шунтирование); предшествующие клапанная хирургия и хирургическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) или ресинхронизирующая терапия, ранее имплантированного электрокардиостимулятора (ЭКС), онкология, тяжелая ренальная или печеночная дисфункция.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: первой группе ($n = 55$) выполнялось интрамиокардиальное введение МФККМ и также эти пациенты получали современную терапию СН, вторая группа ($n = 54$) получала только современную медикаментозную терапию СН.

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности интрамиокардиального введения МФККМ по данным двухэтапной сцинтиграфии миокарда через 6 и 12 месяцев. Вторичные конечные точки включали в себя: безопасность интрамиокардиального введения МФККМ, оценку качества жизни, функционального класса стенокардии, функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, функции ЛЖ (по результатам ЭхоКГ и уровню мозгового натриуретического пептида (BNP)), возникновение жизнеугрожающих аритмий, а также выживаемость между двумя группами и изменение вольтажной карты ЛЖ, оцениваемого при эндокардиальном картировании с помощью навигационной системы NOGA. Протокол исследования был утвержден локальным этическим

комитетом (протокол № 10 от 15.02.2007 г.), все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Первоначальная клинико-функциональная характеристика пациентов

	МФККМ ($n = 55$)	Контроль ($n = 54$)
Возраст, годы	61 ± 9	62 ± 5
Пол, %	48 (87%)	46 (85%)
Время от ИМ (годы)	9 ± 8	8 ± 5
К-во поражения коронарных артерий $\geq 50\%$		
1	2 (3%)	3 (5%)
2	1 (2%)	3 (5%)
3	52 (95%)	48 (90%)
Предыдущие ЧТКА	20 (36%)	16 (29%)
Предыдущие АКШ	39 (71%)	41 (76%)
Гипертензия	28 (51%)	32 (59%)
Сахарный диабет	5 (9%)	6 (11%)
Гиперлипидемия (общий холестерин > 5 ммоль/л)	53 (96%)	52 (96%)
Тест 6-минутной ходьбы, м	185 ± 39	197 ± 34
NYHA, ФК	$3,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$
Стенокардия, ФК	$3,1 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$
ФВ ЛЖ, %	$27,8 \pm 3,4$	$26,8 \pm 3,8$
КДО ЛЖ, мл	243 ± 32	239 ± 38
КСО ЛЖ, мл	146 ± 39	149 ± 43
Количество ИМ, n	$2,8 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,7$
Качество жизни (MLwHF), баллы	$65,3 \pm 21$	$63,2 \pm 23$

Примечания. ЧТКА – чрезкожная баллонная ангиопластика; АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; MLwHF – Миннесотский опросник.

Чернявский Александр Михайлович – д. м. н., профессор, руководитель Центра кардиохирургии аорты и коронарных артерий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор А.М. Карасков), Новосибирск, Российская Федерация. *Кливер Елена Николаевна* – к. м. н., врач-кардиолог того же центра. *Покушалов Евгений Анатольевич* – д. м. н., руководитель Центра хирургической аритмологии того же института. *Романов Александр Борисович* – к. м. н., врач кардиолог Центра хирургической аритмологии того же института. *Терехов Игорь Николаевич* – к. м. н., заведующий отделением радионуклидной диагностики того же института. *Кливер Евгений Эдуардович* – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией – д. м. н. А.М. Волков) того же института.

Для корреспонденции: Кливер Елена Николаевна. Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15. Телефон: 8 (913) 900-62-34. E-mail: ekliver@mail.ru.

Cherniavsky Alexander Mikhailovich – doct. of med. sci., professor, Director of Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery; Ye.N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology (Head – academician of RAMSci, professor A.M. Karaskov), Novosibirsk, Russian Federation. *Kliever Yelena Nikolayevna* – cand. of med. sci., cardiologist of Center for Aorta & Coronary Arteries Cardiac Surgery at the same institute. *Pokushalov Yevgeny Anatolievich* – doct. of med. sci., Director of Center for Surgical Arrhythmology at the same institute. *Romanov Aleksandr Borisovich* – cand. of med. sci., cardiologist of Center for Surgical Arrhythmology at the same institute. *Terekhov Igor Nikolayevich* – cand. of med. sci., Head of Radionuclide Diagnostics Division at the same institute. *Kliever Yevgeny Eduardovich* – doct. of med. sci., leading researcher of Electron Microscopy & Pathomorphology Laboratory (Head – academician of RAMSci A.M. Volkov) at the same institute.

Corresponding author: Kliever Yelena Nikolayevna. 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya Street, 15. Phone: 8 (913) 900-6234. E-mail: ekliver@mail.ru.

Первоначальное клиническое обследование включало в себя: определение класса стенокардии напряжения (согласно Канадской классификации) и качество жизни (Миннесотский опросник). Все пациенты прошли 6-минутный тест ходьбы, 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ и сцинтиграфию для оценки перфузии и ишемии миокарда, а также лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимия крови, С-реактивный белок, креатинкиназа, сывороточный тропонин Т, уровень BNP).

Указанные выше обследования проводились также через 6 и 12 месяцев после начала исследования и были дополнены электроанатомическим картированием ЛЖ с помощью навигационной системы NOGA у первой группы пациентов.

Аспирация костного мозга и изоляция клеток

У пациентов первой группы в день процедуры имплантации клеток костный мозг аспирировался из гребня подвздошной кости под местной анестезией по стандартной методике. Мононуклеарные клетки костного мозга изолировались путем центрифугирования на градиенте плотности Ficoll (1.077; Ficoll-Plaque Plus, Amersham Pharmacia Biotech). Затем были проведены 3 пошаговых отмывки, клетки ресуспендировались в гепаринизированном физиологическом растворе для дальнейшего использования. Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98% для каждого трансплантата. Среднее значение введенных каждому пациенту МФКМ клеток составляло $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла $2,5 \pm 1,6\%$.

Электроанатомическое картирование

Пациентам первой группы осуществлялось через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star-катетера (Biosense-Webster) с использованием нефлюороскопического картирования ЛЖ с помощью системы NOGA. Зоны с униполярным вольтажом ($UV < 6,9 \text{ mV}$) отражали области, где произошел инфаркт [2], и проводилась корреляция с зонами дефектов перфузии, выявленных по данным 2-этапной перфузионной сцинтиграфии миокарда. Эти зоны включали в себя ишемизированный, но жизнеспособный миокард (униполярный вольтаж $\geq 6,9 \text{ mV}$, биполярный вольтаж $\geq 1,5 \text{ mV}$) [3, 6–10]. Непосредственно перед введением катетера устанавливали перпендикулярно к эндокарду, в зоне интереса. При достижении оптимальных параметров контакта с эндокардом инъекционная игла выдвигалась из кончика катетера (до момента введения катетера длина иглы регулировалась для достижения

безопасного размера). Возникновение желудочковой экстрасистолы во время инъекции свидетельствовало о хорошем контакте с эндокардом ЛЖ. В периинфарктную зону выполнялось по десять интрамиокардиальных инъекций (приблизительно по 0,2 мл каждая). Повторное электроанатомическое картирование проводилось через 6 и 12 месяцев после имплантации МФКМ.

Общая длительность процедуры (картирование и введение клеток) в среднем составляла 59 ± 19 минут, продолжительность флюороскопии – 11 ± 6 минут. Среднее количество точек необходимое для построения 3D реконструкции эндокардиальной поверхности левого желудочка составило 90 ± 22 точек. В каждый ишемизированный сегмент у каждого пациента вводилось по десять инъекций клеток объемом 0,2 мл.

Среднее число аутологичных клеток, введенных каждому пациенту, насчитывало $41 \pm 16 \times 10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составила $2,5 \pm 1,6\%$.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (SPECT)

SPECT-визуализация (с использованием 500 MBq technetium-99m tetrofosmin) проводилась в соответствии с двухдневным протоколом (покой-нагрузка). Фармакологический стресс с внутривенным введением аденозина ($0,14 \text{ мг/кг/мин}$ в течение 6 минут) был использован для создания стресс-дефектов. Процедура проводилась до имплантации МФКМ, через 6 и 12 месяцев после введения. Интерпретация изображений выполнялась двумя независимыми докторами. Была использована полуколичественная 20-сегментарная балльная система со шкалой в баллах от 0 до 4 (0 – нормальная активность, 4 – нет активности). Эти баллы складывались, давая суммарные значения при покое и стрессе [11].

Статистический анализ

Результаты представлены как средние значения для продолжительных параметров или как числа/проценты для параметров категорий. Продолжительные переменные сопоставлялись с использованием метода ANOVA; Т-теста и Wilcoxon-Mann-Whitney теста. Переменные категории сравнивались по хи-критерию Пирсона и критерию Фишера. Для определения независимых соответствий применялся метод многофакторной логистической регрессии. Кривые выживания рассчитаны и представлены в виде графиков с использованием метода Каплан-Майера с тестом однофакторного анализа. Величина $P < 0,05$ считалась статистически значимой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование включало 109 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Клинические характеристики пациентов обеих групп существенно не отличались друг от друга. Пациенты получали одинаковую медикаментозную терапию (ингибиторы АПФ, диуретики, антиагреганты, β -блокаторы). Типы и дозы медикаментозных препаратов оставались неизменными в течение последующих 12 месяцев.

Осложнения и выживаемость

Ни один из 55 пациентов первой группы не имел интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде, согласно результатам ЭхоКГ в динамике, данных за травматическое повреждение ЛЖ не было. Лабораторные показатели, такие как активность креатинкиназы, время накопления и пиковый уровень тропонина Т, оставались неизменными. По результатам 24-часового холтеровского ЭКГ-мониторинга, проведенного через 6 и 12 месяцев после процедуры, нарушений ритма сердца зарегистрировано не было. Все пациенты были выписаны из стационара на 3-и сутки.

За время 12-месячного наблюдения смертность в группе пациентов, которым имплантировалась МФККМ, составила 10,6% (6 пациентов), в то время как в контрольной группе пациентов, которые получали только медикаментозную терапию, смертность составила 38,9% (21 пациент) (log-rank тест, $p = 0,0007$) (рис. 1).

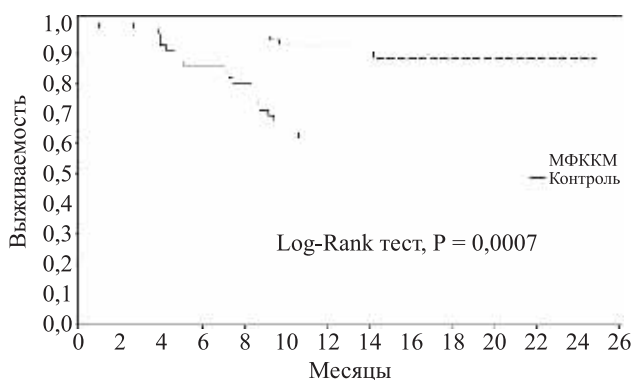


Рис. 1. Данные Лог-Ранк теста

Анализ клинических данных

В группе больных, которым выполнялась имплантация МФККМ, функциональный класс стенокардии достоверно снизился (с $3,3 \pm 0,2$ в начале исследования до $2,4 \pm 0,2$ через 3 месяца, до $2,3 \pm 0,2$ через 6 месяцев и $2,5 \pm 0,1$ через 12 месяцев; $p = 0,006$; табл. 2). В основной группе исследования расстояние, пройденное пациентами во время 6-минутного

теста ходьбы после имплантации МФККМ, значительно возросло – с 185 ± 39 метров – до процедуры и увеличилось до 359 ± 69 метров во время 12-месячного контроля ($p = 0,0085$; рис. 2, а). Частота дневных ангинозных эпизодов в течение 6-месячного периода снизилась с $2,8 \pm 4,1$ до $1,0 \pm 1,5$ и составила $0,6 \pm 1,2$ после 12 месяцев ($p = 0,022$). Соответственно частота принятия сублингвальных нитратов снизилась с $1,8 \pm 2,8$ таблетки до процедуры имплантации МФККМ до $0,5 \pm 1,2$ таблетки в день через 6 месяцев и до $0,5 \pm 1,3$ таблетки в день по прошествии 12 месяцев ($p = 0,043$). Класс стенокардии снизился с $3,1 \pm 0,4$ в начале исследования до $2,4 \pm 0,6$ через 3 месяца, до $1,6 \pm 0,6$ через 6 месяцев и до $1,6 \pm 0,4$ во время 12-месячного контроля ($p = 0,001$). Миннесотский индекс качества жизни (MLwHF) значительно снизился в первой группе пациентов в сравнении с первичными данными (с $65,3 \pm 21$ пункт до $22,4 \pm 6$ пунктов; $p = 0,0082$) и в контрольной группе ($59,9 \pm 16$; $p = 0,01$; рис. 2, б). Напротив, сердечная недостаточность у пациентов в контрольной группе неуклонно прогрессировала: с $3,5 \pm 0,1$ ФК по NYHA в начале исследования до $3,8 \pm 0,1$ через 6 месяцев и до $3,9 \pm 0,1$ во время 12-месячного контроля ($p = 0,064$). Класс стенокардии не изменился ($3,5 \pm 0,5$ в начале исследования, $3,4 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 0,4$ через 6 и 12 месяцев соответственно; $p = 0,82$). Также не отмечалось изменений в качестве жизни в течение 6 и 12 месяцев ($p = 0,34$).

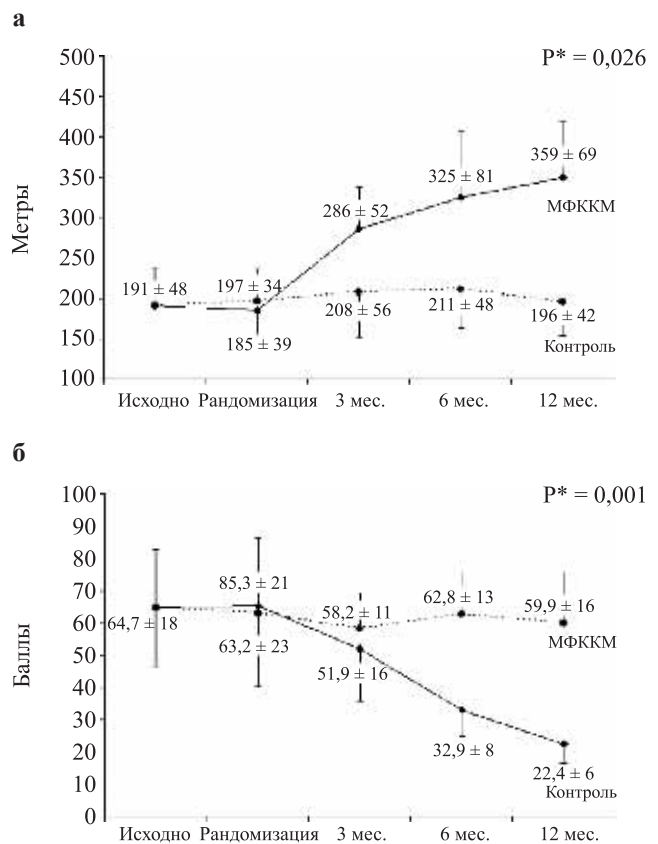


Рис. 2. Показатели 6-минутного теста (а) и Миннесотского индекса качества жизни (б)

Различия лабораторных показателей в двух группах наблюдались только в уровне BNP и сывороточного креатинина. Через 6 месяцев уровень BNP был значительно ниже в первой группе (418 ± 273 пг/мл) по сравнению с контрольной (972 ± 521 пг/мл; $p = 0,048$). В дальнейшем различие между двумя группами в уровне сывороточного креатинина увеличилось, при этом во второй группе уровень креатинина был выше ($p = 0,06$).

Функция левого желудочка

В группе пациентов, которым была выполнена имплантация МФККМ, фракция выброса ЛЖ увеличилась в среднем с $27,8 \pm 3,4\%$ до $32,3 \pm 4,1\%$ ($p = 0,04$; табл. 2). Конечный диастолический объем оставался неизменным. В контрольной группе ФВ ЛЖ имела тенденцию к снижению (с $26,8 \pm 3,8$ до $25,2 \pm 4,1\%$; $p = 0,61$).

Миокардиальная перфузия

Через 6 месяцев после операции у 39 (72,9%) из 55 пациентов первой группы наблюдалось улучшение миокардиальной перфузии в тех сегментах, куда вводились МФККМ. На рис. 3, б представлен пример улучшения миокардиальной перфузии после введения МФККМ. У 12 (21,8%) пациентов не отмечалось изменений миокардиальной перфузии, и у 3 других перфузия ухудшилась. Число сегментов, с улучшением перфузии, после введения

МФККМ составило $3,4 \pm 2,7$ при стрессе и $2,9 \pm 2,0$ – в покое.

Суммарный индекс перфузии в покое улучшился в течение 6 месяцев ($30,2 \pm 5,6$ до $27,2 \pm 5,8$) и оставался неизменным через 12 месяцев ($27,8 \pm 5,1$; $p = 0,032$). Это было более заметно при стрессе, чем в покое ($34,5 \pm 5,4$ по сравнению с $27,6 \pm 4,9$ через 6 месяцев и $8,1 \pm 5,2$ через 12 месяцев; $p = 0,016$). Напротив, в контрольной группе не наблюдалось существенных изменений ни индекса стресса, ни индекса покоя.

Электроанатомическое картирование: электрическая активность

У всех пациентов первой группы через 6 и 12 месяцев проводилось электроанатомическое картирование ЛЖ. Общее число точек и их распределение (число точек в сегменте) незначительно отличалось от первоначального картирования при 6-, 12-месячном контроле. Общий униполярный вольтаж (UV) значительно увеличился с $9,1 \pm 2,4$ до $12,4 \pm 2,1$ mV через 6 месяцев и продолжал возрастать до $14,2 \pm 3,2$ через 12 месяцев ($p = 0,026$; рис. 3, а), в основном, за счет увеличенного вольтажа в тех сегментах, в которые были имплантированы МФККМ ($5,6 \pm 1,2$ mV изначально, $9,8 \pm 1,8$ mV через 6 месяцев и $11,2 \pm 2,1$ mV через 12 месяцев; $p = 0,006$). В тех сегментах, в которые МФККМ не вводилась, униполярный вольтаж оставался практически неизменным ($14,3 \pm 3,2$ и $15,6 \pm 2,8$ mV; $p = 0,19$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинических, лабораторных и эхокардиографических показателей у пациентов двух групп в течение периода наблюдения

	Первоначально		3 месяца наблюдения		6 месяцев наблюдения		12 месяцев наблюдения		P*
	МФККМ (n = 55)	Контроль (n = 54)	МФККМ (n = 54)	Контроль (n = 53)	МФККМ (n = 53)	Контроль (n = 46)	МФККМ (n = 49)	Контроль (n = 33)	
Стенокардия ФК	$3,1 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,6\#\#$	$3,4 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4\#\#$	$3,5 \pm 0,4$	0,0001
НУНА, ФК	$3,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,2\#\#$	$3,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1\#\#$	$3,9 \pm 0,1$	0,0001
ФВ ЛЖ, %	$27,8 \pm 3,4$	$26,8 \pm 3,8$	$28,1 \pm 5,6$	$26,5 \pm 5,8$	$32,8 \pm 6,2+$	$26,2 \pm 6,1$	$32,3 \pm 4,1+$	$25,2 \pm 4,1$	0,026
КСО ЛЖ, мл	146 ± 39	149 ± 43	137 ± 41	143 ± 37	$119 \pm 31+$	156 ± 46	$113 \pm 37+$	152 ± 31	0,038
КДО ЛЖ, мл	243 ± 32	239 ± 38	251 ± 38	243 ± 34	242 ± 27	241 ± 42	245 ± 34	252 ± 49	0,82
BNP, пг/мл	907 ± 391	859 ± 413	$515 \pm 286\#\#$	1045 ± 586	$418 \pm 273\#\#$	972 ± 521	–	–	0,001
Креатинин, мг/дл	$1,22 \pm 0,8$	$1,32 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,9$	$1,62 \pm 0,9$	$1,04 \pm 0,7$	$1,58 \pm 0,8$	–	–	0,022
Эпизоды стенокардии/день	$2,8 \pm 4,1$	$2,7 \pm 3,9$	$1,9 \pm 3,2$	$2,7 \pm 4,2$	$1,0 \pm 1,5\#\#$	$2,8 \pm 4,6$	$0,6 \pm 1,2\#\#$	$2,8 \pm 4,2$	0,001
Прием нитратов/день	$1,8 \pm 2,8$	$1,9 \pm 2,7$	$0,8 \pm 1,6$	$1,9 \pm 3,1$	$0,5 \pm 1,2\#\#$	$2,1 \pm 2,8$	$0,5 \pm 1,3\#\#$	$2,1 \pm 2,9$	0,029
Изменения в ФК по НУНА в сравнении с первоначальными данными:									
Нет изменений, n (%)			22 (40,7)	49 (92,5)	17 (32,1)	43 (93,5)	15 (30,6)	29 (87,9)	
Улучшение на один ФК, n (%)			25 (46,3)	4 (7,5)	29 (54,7)	3 (6,5)	28 (57,1)	4 (12,1)	
Улучшение на два ФК, n (%)			7 (13)	0	7 (13,2)	0	6 (12,3)	0	

Примечания. # – $p < 0,01$, значение p в сравнении с первоначальными данными; + – $p < 0,01$, значение p в сравнении с контрольной группой; P* – значение P отражает сравнение разницы значений между группой МФККМ и контрольной группой в течение периода наблюдения.

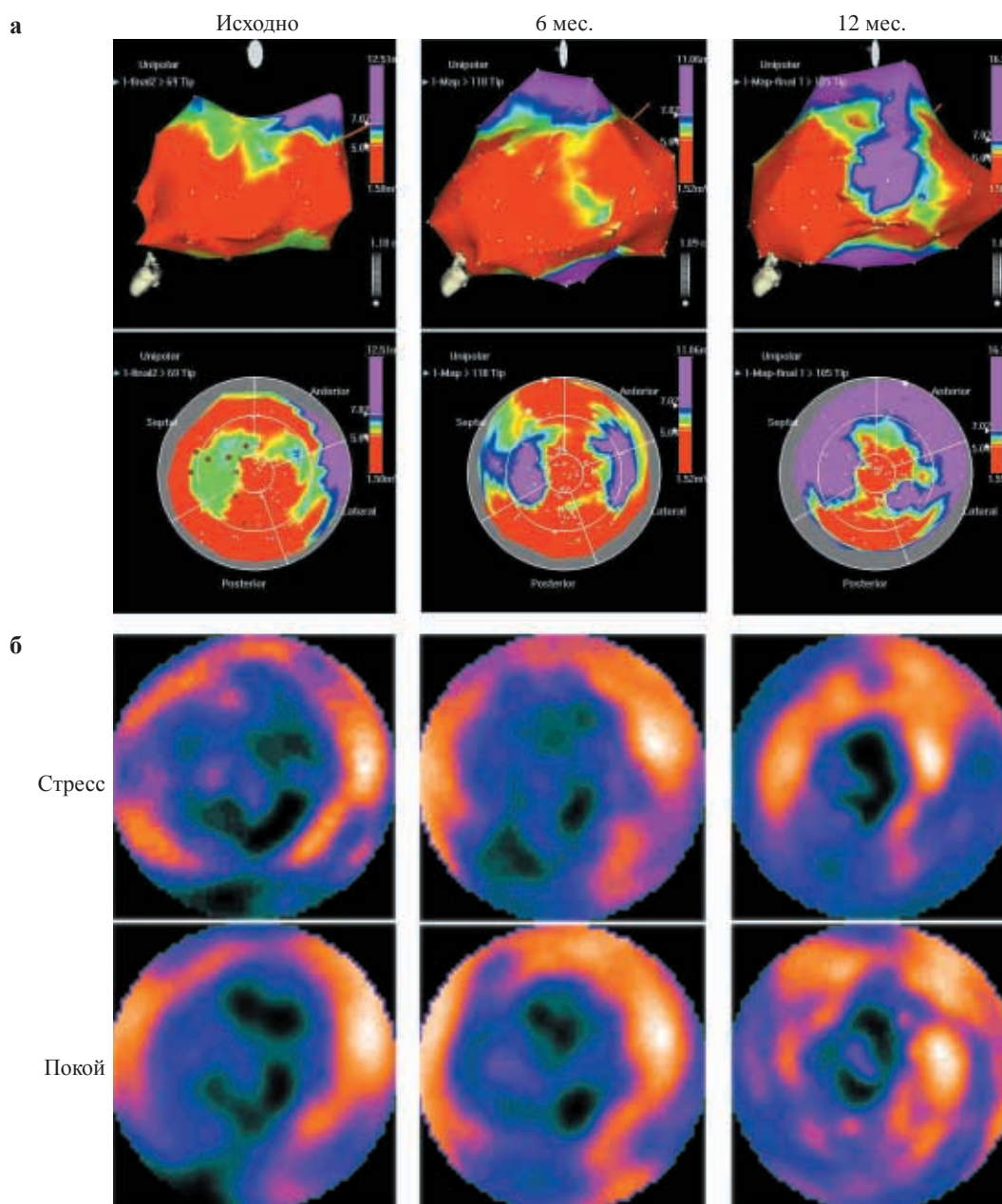


Рис. 3. Результаты электроанатомического картирования (а) и двухэтапной сцинтиграфии (б)

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данного исследования была оценка влияния интрамиокардиальной трансплантации МФКМ на клиническое состояние пациентов с ишемической сердечной недостаточностью. Были получены следующие результаты: интрамиокардиальное введение моноклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга пациентам с хронической ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией левого желудочка безопасно и выполнимо, хорошо переносится пациентами и не вызывает интраоперационных осложнений; имплантация МФКМ приводит к увеличению выживаемости, улучшению функции левого желудочка, а также к снижению ангиальных симптомов.

Значительно меньшее число пациентов, получивших инъекции клеток, нуждается в повторной госпитализации для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности, по сравнению с контрольной группой. Выживаемость среди пациентов после имплантации МФКМ также выше, при снижении необходимости в повторных госпитализациях. Кроме этого имплантация МФКМ способствует улучшению миокардиальной перфузии в ишемизированных сегментах и не способствует увеличению рубцовой зоны.

Однако не у всех пациентов наблюдался положительный эффект после имплантации МФКМ. Были случаи, когда функциональный класс стенокардии снижался, качество жизни улучшалось, но увеличение миокардиальной перфузии, оцененной

с помощью СРЕСТ, было недостоверно. Более того, лишь у половины пациентов было отмечено увеличение фракции выброса, несмотря на снижение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA. У некоторых пациентов улучшение качества жизни было основным проявлением эффекта лечения. В совокупности данные результаты указывают на необходимость более глубокого изучения механизма влияния клеточной трансплантации в миокарде. Данное исследование не ответило на вопрос о том, каким образом МФККМ положительно влияет на ишемизированный миокард. Возможная гипотеза связана с активацией ангиогенеза клетками костного мозга из-за продукции ангиогенных цитокинов и апрегуляции экспрессии эндогенных цитокинов, приводящих к увеличению миокардиальной перфузии и функции [12].

Клиническое состояние пациентов, включенных в данное исследование, оценивалось как тяжелое. Учитывая данные коронарографии, пациентам было отказано в прямой реваскуляризации по причине диффузного поражения коронарного русла и угрозы фатальных осложнений. Такие больные традиционно ведутся на медикаментозной терапии, которая, несмотря на все успехи современной фармакологии, не корректирует миокардиальную дисфункцию и значит, не увеличивает продолжительность жизни. Как следствие, возрастает частота повторных госпитализаций. Возможности трансплантации сердца значительно ограничены нехваткой доноров, высоким риском и стоимостью. Клеточная терапия открывает новые возможности. Некоторые экспериментальные исследования продемонстрировали улучшение кардиальной функции после введения клеток различных типов в сердечную мышцу [13]. Клинические исследования Regen с соавторами подтвердили, что трансэндокардиальная имплантация клеток уменьшает проявления сердечной недостаточности и симптомы стенокардии, а также улучшает функцию левого желудочка. Положительный эффект клеточной терапии может удерживаться в течение 12 месяцев. Следует отметить, что в рамках нашего исследования 5 из 14 пациентов из листа ожидания трансплантации сердца, в конечном счете, не нуждались в трансплантации сердца [14]. О подобном результате сообщают другие исследователи [5–7, 9, 15]. Тем не менее, эти исследования имеют ряд серьезных недостатков, таких как малое число пациентов, короткий период наблюдения, недостаток рандомизации; в то время как в нашем исследовании мы пытались это компенсировать и получили обнадеживающие результаты. И хотя большинство клинических данных: электроанатомическое картирование, функция левого желудочка и миокардиальная перфузия были проанализированы двумя независимыми исследователями, нельзя

полностью исключить позитивный эффект плацебо, что явилось серьезным ограничением нашего исследования. Таким образом, наши результаты требуют подтверждения в крупных многоцентровых рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включающих большую когорту пациентов с хроническим постинфарктным кардиосклерозом и значительно сниженной функцией левого желудочка. Тем не менее, уже сегодняшние результаты указывают на ценность клеточной терапии как промежуточного лечения.

Картирование NOGA может использоваться для оптимизации применения клеточной терапии в клинической практике. Точное электрическое и механическое картирование позволяет выбрать лучшее место для введения МФККМ, благодаря чему может достигаться максимальный положительный эффект клеточной терапии. Повторное NOGA картирование в рамках данного исследования выявило улучшение электрической функции и сократимости миокарда, причем не только в местах введения клеток, но так же и в смежных зонах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что интрамиокардиальная имплантация МФККМ пациентам с хронической ишемической болезнью сердца и выраженной дисфункцией левого желудочка является безопасным методом и улучшает клинические данные и прогноз. Введение МФККМ в ишемизированные сегменты улучшает перфузию без индукции дополнительных рубцовых зон. К сожалению, в настоящее время не существует другой альтернативы для адекватной терапии пациентов с проявлениями сердечной недостаточности, которая давала бы минимальное число негативных эффектов и в то же время предоставляла бы пациентам реальный шанс на положительный эффект терапии. Мы надеемся, что наши результаты дадут толчок для новых клинических исследований, направленных на выяснение роли интрамиокардиальной имплантации МФККМ пациентам с хронической ишемической болезнью сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beeres S., Bax J., Dibbets P., Stokkel M.* Effect of Intramyocardial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Perfusion, Function, and Viability in Patients with Drug-Refractory Chronic Ischemia. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 574–580.
2. *Fuchs S., Satler LF., Kornowski R.* Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
3. *Izawa H., Kondo T., Usui A., Yamamoto K.* Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of

- autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. *Circ. J.* 2006; 70: 1180–1183.
4. *Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R.* Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110 (suppl II): 213–218.
 5. *Perin E.C., Silva G.V., Sarmiento-Leite R.* Assessing myocardial viability and infarct transmuralty with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002; 106: 957–961.
 6. *Tse H., Kwong Y., Chan J., Lo G.* Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003; 361: 47–49.
 7. *Dohmann H., Silva S., Souza A.* Bonemarrow mononuclear cell therapy of severe ischemic heart failure. *C. R. Biologies.* 2007; 330: 543–549.
 8. *Fuchs S., Satler L., Kornowski R.* Catheterbased autologous bone marrow myocardial injection in nooption patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 9. *Fuchs S., Kornowski R., Weisz G.* Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 823–829.
 10. *Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A.* A novel method for nonfluoroscopic catheterbased electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation.* 1997; 95: 1611–1622.
 11. *Berman D.S., Hachamovitch R., Kiat J.A.* Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am Coll. Cardiol.* 1995; 26: 639–647.
 12. *Liu Y., Guo J., Zhang P.* Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. *Microvasc. Res.* 2004; 68: 156–160.
 13. *Orlic D., Hill J., Arai A.* Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res.* 2002; 91: 1092–1102.
 14. *Silva G., Perin E., Dohmann H.* Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Texas Heart Inst.* 2004; 31: 214–219.
 15. *Beeres S., Bax J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.* Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: Twelve-month follow-up results. *Am. Heart J.* 2006; 152: 11–16.
 - and Viability in Patients with Drug-Refractory Chronic Ischemia. *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 574–580.
 2. *Fuchs S., Satler LF, Kornowski R.* Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 3. *Izawa H., Kondo T., Usui A., Yamamoto K.* Clinical protocol for angiogenesis by intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with severe coronary artery disease. *Circ. J.* 2006; 70: 1180–1183.
 4. *Perin E.C., Dohmann H.F., Borojevic R.* Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110 (suppl II): 213–218.
 5. *Perin E.C., Silva G.V., Sarmiento-Leite R.* Assessing myocardial viability and infarct transmuralty with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002; 106: 957–961.
 6. *Tse H., Kwong Y., Chan J., Lo G.* Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003; 361: 47–49.
 7. *Dohmann H., Silva S., Souza A.* Bonemarrow mononuclear cell therapy of severe ischemic heart failure. *C. R. Biologies.* 2007; 330: 543–549.
 8. *Fuchs S., Satler L., Kornowski R.* Catheterbased autologous bone marrow myocardial injection in nooption patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1721–1724.
 9. *Fuchs S., Kornowski R., Weisz G.* Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 823–829.
 10. *Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A.* A novel method for nonfluoroscopic catheterbased electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation.* 1997; 95: 1611–1622.
 11. *Berman D.S., Hachamovitch R., Kiat J.A.* Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J. Am Coll. Cardiol.* 1995; 26: 639–647.
 12. *Liu Y., Guo J., Zhang P.* Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. *Microvasc. Res.* 2004; 68: 156–160.
 13. *Orlic D., Hill J., Arai A.* Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res.* 2002; 91: 1092–1102.
 14. *Silva G., Perin E., Dohmann H.* Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. *Texas Heart Inst.* 2004; 31: 214–219.
 15. *Beeres S., Bax J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.* Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: Twelve-month follow-up results. *Am. Heart J.* 2006; 152: 11–16.

REFERENCES

1. *Beeres S., Bax J., Dibbets P., Stokkel M.* Effect of Intramyocardial Injection of Autologous Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells on Perfusion, Function,

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АППАРАТА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА БАЗЕ ИМПЛАНТИРУЕМОГО ОСЕВОГО НАСОСА ДЛЯ ДВУХЭТАПНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Готье С.В.^{1, 8}, Иткин Г.П.⁷, Шемакин С.Ю.^{5, 8}, Саитгареев Р.Ш.², Попцов В.Н.⁶,
Захаревич В.М.^{5, 8}, Акопов Г.А.³, Кормер А.Я.⁵, Халилулин Т.А.^{5, 8}, Шевченко О.П.⁹,
Невзоров А.М.¹⁰, Филатов И.А.¹¹, Селищев С.В.¹²*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Саитгареев) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Отделение кардиохирургии № 1 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. М.Л. Семеновский) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁴ Отделение кардиохирургии № 2 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – чл.-корр. РАМН, проф. Д.В. Шумаков) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁵ Отделение кардиохирургии № 3 отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Э.Н. Казаков) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁶ Отдел анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (зав. – проф. В.Н. Попцов) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁷ Лаборатория биотехнических систем (зав. – д.б.н., проф. Г.П. Иткин) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁸ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье), ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. Глыбочко П.В.), Москва, Российская Федерация

⁹ Отдел регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

¹⁰ ООО «ДОНА-М», (генеральный директор – А.М. Невзоров), Москва, Российская Федерация

¹¹ ООО «БИОСОФТ-М», (генеральный директор – к. т. н. И.А. Филатов), Москва, Российская Федерация

¹² Национальный исследовательский университет «МИЭТ», (ректор – член-корреспондент РАН, д. т. н. Ю.А. Чаплыгин), Москва, Российская Федерация

В статье описан первый в РФ клинический опыт успешного применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. Показана эффективность и безопасность использования системы АВК-Н с целью длительного (270 суток) обхода левого желудочка и возможность выполнения успешной трансплантации донорского сердца после эксплантации системы.

Ключевые слова: вспомогательное кровообращение, имплантируемый осевой насос, трансплантация сердца.

THE FIRST EXPERIENCE IN CLINICAL APPLICATION OF DOMESTIC CIRCULATORY SUPPORT DEVICE ON BASIS OF IMPLANTABLE AXIAL PUMP FOR TWO STAGE HEART TRANSPLANTATION

Gautier S.V.^{1, 8}, Itkin G.P.⁷, Shemakin S.Yu.^{5,8}, Saitgareev R.Sh.², Poptsov V.N.⁶, Zakharevich V.M.^{5,8}, Akopov G.A.³, Kormer A.Ya.⁵, Khalilulin T.A.^{5,8}, Shevchenko O.P.⁹, Nevzorov A.M.¹⁰, Filatov I.A.¹¹, Selishev S.V.¹²

¹ Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (head – prof. R.Sh. Saitgareev) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

³ Division of cardiac surgery № 1 from Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (head – prof. M.L. Semenovskiy) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁴ Division of cardiac surgery № 2 from Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (head – prof., corresponding member of RAMSci D.V. Shumakov) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁵ Division of cardiac surgery № 3 from Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (head – prof. E.N. Kazakov) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁶ Department of anaesthesiology and intensive therapy (head – prof. V.N. Poptsov) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁷ Biotechnical systems laboratory (head – prof. G.P. Itkin) Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁸ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Department of transplantology and artificial organs (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

⁹ Department of regulatory mechanisms in transplantology (head – prof. O.P. Shevchenko) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

¹⁰ «DONA-M» Inc. (General Director – A.M. Nevzorov), Moscow, Russian Federation

¹¹ «BIOSOFT-M» Inc. (General Director – I.A. Filatov), Moscow, Russian Federation

¹² National Research University («MIET») (rector – corresponding member RASci U.A. Chaplignin), Moscow, Russian Federation

The paper describes the first clinical experience in RF of successful application of domestic circulatory support device based on implantable axial pump for two stage heart transplantation. This case demonstrate the effectiveness and safety of our device (ABK-H) for a longtime (270 days) left ventricular bypass and the ability to perform a successful transplantation of donors heart after application of this system.

Keywords: mechanical circulatory support, implantable axial flow pump, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Применение методов вспомогательного кровообращения в последние годы становится стандартной процедурой для лечения больных с терминальной стадией сердечной недостаточности (СН). В последнее десятилетие данный метод с применением длительно имплантируемых насосов стал широко использоваться не только в качестве «моста»

к трансплантации сердца (ТС), но и для имплантации на постоянной основе (без второго этапа) у больных, которым по ряду причин трансплантация донорского сердца не может быть выполнена [1]. Общемировые тенденции использования различных систем вспомогательного кровообращения в качестве моста к ТС приведены на рис. 1 [2].

Успехи в разработке миниатюрных насосов непрерывного потока позволили существенно вы-

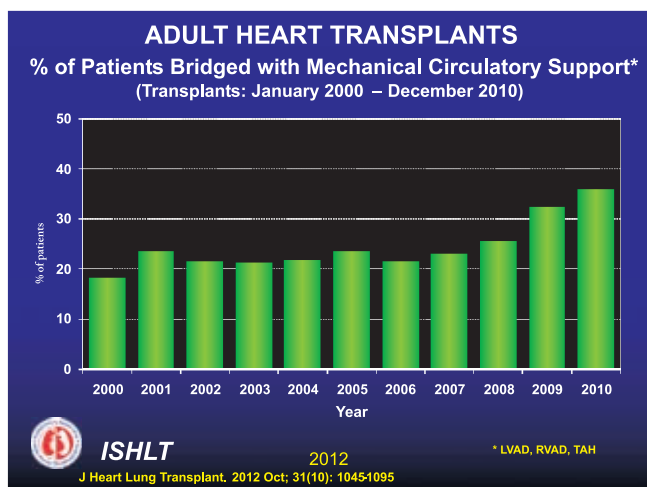


Рис. 1. Общемировые тенденции использования различных систем вспомогательного кровообращения в качестве моста к ТС

теснить из клинической практики относительно громоздкие пульсирующие насосы [3]. В России начало применению малогабаритных имплантируемых насосов непрерывного потока положило использование осевых насосов INCOR (Berlin Heart AEG) у больных с ДКМП в качестве первого этапа трансплантации сердца [4–6]. Однако из-за высокой стоимости этих систем их применение ограничилось несколькими десятками за последние 5 лет. В связи с этим в 2009 г. была начата реализация программы разработки отечественного имплантируемого осевого насоса, которая предполагала создание отечественного насоса, ни в чем не уступающего по характеристикам зарубежным аналогам, но более доступного по стоимости. В течение последних пяти лет ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова

совместно с МИЭТ, ЗИТЦ, ООО «ДОНА-М» и ООО «БИОСОФТ-М» разрабатывал и испытывал новый аппарат вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса АВК-Н. В последние 1,5 года были проведены успешные эксперименты на телятах по длительной имплантации насоса (от 60 до 120 дней), которые позволили после получения регистрационного удостоверения приступить к программе клинической апробации аппарата.

Описание аппарата

Аппарат вспомогательного кровообращения (АВК-Н) состоит из имплантируемых, экстракорпоральных и вспомогательных компонентов. Имплантируемый осевой насос входной канюлей устанавливается в верхушку левого желудочка, а выходным сосудистым протезом 14 мм присоединяется к восходящей части аорты (рис. 2).

В проточной части насоса выделяются следующие элементы: формирователь потока, рабочее колесо, спрямитель потока. В корпус насоса интегрирована обмотка статора бесконтактного электродвигателя постоянного тока. Постоянный магнит ротора электродвигателя вмонтирован в рабочее колесо насоса. Рабочее колесо с двух сторон закреплено в опорах, расположенных в формирователе и спрямителе потока. Опоры насоса вместе с шарообразными окончаниями ротора представляют собой подшипники, погруженные в поток крови, что создает благоприятные условия для охлаждения данных узлов трения проходящим потоком крови. Насос вместе с системой управления обеспечивает производительность до 7 л/мин при перепаде давления 80–100 мм рт. ст. Насос с помощью чрескожного

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Иткин Георгий Пинкусович* – д. б. н., профессор, зав. лабораторией биотехнических систем того же центра. *Шемакин Сергей Юрьевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Э.Н. Казаков) того же центра. *Саитгареев Ринат Шакирьянович* – д. м. н. профессор, зав. отделом кардиохирургии, трансплантации сердца и легких того же центра. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, зав. отделом реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Захаревич Вячеслав Мефодьевич* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Э.Н. Казаков) того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Акопов Григорий Александрович* – к. м. н., старший научный сотрудник отделения кардиохирургии № 1 (зав. – проф. М.Л. Семеновский) того же центра. *Кормер Аркадий Янжелевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Э.Н. Казаков) того же центра. *Халшулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Э.Н. Казаков) того же центра, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же центра. *Невзоров Андрей Михайлович* – генеральный директор ООО «ДОНА-М», Москва, Российская Федерация. *Филатов Игорь Алексеевич* – к. т. н., генеральный директор ООО «БИОСОФТ-М». *Селищев Сергей Васильевич* – д. ф.-м. н., заведующий кафедрой биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ», (ректор – член-корреспондент РАН, д. т. н. Ю.А. Чаплыгин), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Телефон: 8 (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru.



Рис. 2. Аппарат вспомогательного кровообращения (АВК-Н)

кабеля соединен с наружным модулем управления, который обеспечивает стабилизацию заданной скорости вращения ротора от 5000 до 10 000 об./мин. В номинальном режиме 5 л/мин при перепаде давления 80 мм рт. ст. потребляемая мощность системы составляет 10 Вт. Модуль управления питается от 2 литий-ионных батарей и на одной батарее насос может проработать до замены 7 часов (рис. 3).

Зарядное устройство на 4 батареи, сетевой адаптер и информационно-вычислительный модуль – вспомогательные компоненты АВК-Н. Информационно-вычислительный модуль подключается к модулю управления при запуске насоса в работу для установки скорости вращения ротора. Далее информационно-вычислительный модуль используют для контроля основных параметров насоса при амбулаторном обследовании пациента (перио-



Рис. 3. Экстракорпоральные компоненты АВК-Н: модуль управления и две аккумуляторные батареи

дичность: 1 раз в неделю на первом месяце и затем ежемесячно).

С 2009-го по 2012 гг. аппарат испытывали на гидродинамических стендах, в экспериментах на телятах. Основными результатами испытаний подтверждена надежная, длительная работа аппарата без травмы форменных элементов крови (уровень свободного гемоглобина в плазме – менее 2 мг%), тромбы и износ подшипниковых узлов отсутствовали.

Описание случая

Для проведения клинической апробации на добровольной основе, в соответствии с показаниями к применению АВК-Н, был отобран пациент Б., 67 лет.

Клинический диагноз: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Относительная недостаточ-

Gautier Sergey Vladimirovich – doct. of med. sci., professor, academician of RAMSci, director of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation, head of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko). *Itkin Georgy Pincusovich* – doct. of biol. sci., professor, head of Biotechnical systems laboratory at the same center. *Shemakin Sergey Yurevich* – cand. of med. sci., leading researcher fellow of Division of cardiac surgery № 3 (head – prof. E.N. Kazakov) at the same center, professor of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko). *Saitgareev Rinat Shakiryanovich* – doct. of med. sci., professor, head of Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation at the same center. *Poptsov Vitaly Nikolaevich* – doct. of med. sci., professor, deputy director for high technology programs implementation, head of Department of anesthesiology and intensive therapy at the same center. *Zakharevich Viacheslav Mefodyevich* – doct. of med. sci., chief researcher of Division of cardiac surgery № 3 (head – prof. E.N. Kazakov) at the same center, professor of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko). *Akopov Grigory Alexandrovich* – cand. of med. sci., leading researcher fellow of Division of cardiac surgery № 1 from Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (head – prof. M.L. Semenovskiy) at the same center. *Kormer Arkadiy Yankelevich* – cand. of med. sci., leading researcher fellow of Division of cardiac surgery № 3 (head – prof. E.N. Kazakov) at the same center. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – cand. of med. sci., cardiovascular surgeon of Division of cardiac surgery № 3 (head – prof. E.N. Kazakov) at the same center, docent of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko). *Shevchenko Olga Pavlovna* – doct. of med. sci., professor, deputy director on the research work, head of Department of regulatory mechanisms in transplantology at the same center. *Nevzorov Andrey Mikhaylovich* – General Director of «DONA-M» Inc., Moscow, Russian Federation. *Filatov Igor Alexeevich* – cand. of tech. sci., General Director of «BIOSOFT-M» Inc. *Selischev Sergey Vasilyevich* – doct. of phys-matemat. sci., professor of Department Biothechnical systems (National Research University (“MIET”) (Rector – corresponding member RASci Chaplgin U.A.). Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Itkin George Pinkusovich. Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1
Phone: 8 (499) 190-60-34. E-mail: georgeitkin@mail.ru.

ность митрального клапана. НК 2-Б, ФК 3-4 по НУНА. Хронический гастрит.

Жалобы: на общую слабость, выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, перебои в работе сердца, головокружение.

Анамнез: в 1991 г. перенес посттравматический ИМ левого желудочка (рулевая травма). В течение последних 2 лет отметил появление и прогрессирующее нарастание признаков левожелудочковой недостаточности. Неоднократно госпитализировался в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Обследован в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по программе потенциального реципиента сердца. Настоящая госпитализация в связи с ухудшением клинического состояния для имплантации системы вспомогательного кровообращения АВК-Н.

Аллергоанамнез: неотягощен.

Социально-трудовой анамнез: не работает.

Состояние при поступлении: средней тяжести. Кожные покровы бледные. Цианоза нет. Отеков нет. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, проводится во все отделы равномерно. Небольшое количество влажных крепитирующих хрипов в нижних отделах. Границы сердца значительно расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС 60 в минуту. Живот не увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ (06. 06. 2012 г.): ритм синусовый, ЧСС 65 в минуту. Резкое отклонение ЭОС влево. Полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Рубцовые изменения миокарда по переднеперегородочной стенке, верхушке, МЖП с распространением на боковую стенку, вероятно с исходом в аневризму МЖП. Нельзя исключить рубцовые изменения по нижне-диафрагмальной стенке ЛЖ. Единичные желудочковые и суправентрикулярные экстрасистолы. Замедление АВ-проводимости.

ЭХО-КГ (06. 06. 2012 г.): АО – 2,7 см (восходящий отдел 3,6); ЛП – 5,6 (6,4 × 6,4) см; ПЖ – 2,9 см; ПП – 5,6 × 4,0 см. ЛЖ: по формуле “Тейхольц”: КДР – 9,9 см; КСР – 8,9 см; КДО – 559 мл; КСО – 434 мл; УО – 125 мл; ФВ ЛЖ – 21%. ЛЖ “S-L”: КДО – 578 мл; КСО – 474 мл; УО – 104 мл; ФВ ЛЖ – 18%. В полости ЛЖ отмечается эффект спонтанного контрастирования. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда нет. Локальная сократимость ЛЖ: диффузный гипокинез. АК: створки уплотнены, пиковый градиент 3,2 мм рт. ст.; МК: створки уплотнены, степень регургитации: до III ст.; ТК: без особенностей; степень регургитации до I ст. Расчетное систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст.

Синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия миокарда: На томосцинтиграммах визуализируется миокард ЛЖ с увеличением КДО ЛЖ до 590 мл. ФВ ЛЖ – 11%. Диссоциированные зоны умеренной гипоперфузии и диффузный гипокинез. Функционируют только базальные отделы передней и боковой стенок ЛЖ. Картина дилатационной кардиомиопатии.

Вентрикулография и коронарография: объемные характеристики ЛЖ значительно увеличены, выраженная диффузная гипокинезия ЛЖ. Тип коронарного кровоснабжения: правый тип. Левая коронарная артерия: отмечается обеднение сосудистого рисунка. Ствол ЛКА: стенотического поражения не выявлено. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ): стеноз 1–2-й степени в проксимальной трети. Огибающая ветвь (ОВ): стенотического поражения не выявлено. Правая коронарная артерия: стенотического поражения не выявлено.

Рентгенография: легочные поля без инфильтративных затемнений. Корни умеренно расширены, хвостовая часть правого корня деформирована. Синусы свободны, диафрагма подвижна. Сердце расширено в обе стороны, больше влево. Увеличен левый желудочек, аорта расширена. Заключение: недостаточность трехстворчатого и митрального клапанов. Легочная гипертензия.

Функция внешнего дыхания: нормальные показатели ФВД.

Эзофагогастродуоденоскопия: Хронич. гастрит.

МР-томография головного мозга: МР-признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

МР-томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: единичная мелкая паренхиматозная киста левой почки.

Рентгеновская спиральная компьютерная томография органов грудной клетки: Кардиомегалия. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Единичные кистозные буллы в проекции верхушек обеих легких.

Группа крови 0 (I) Rh отрицательная.

Рост 176 см. Вес 84 кг. ИМТ 27,1 кг/м².

В связи с нестабильностью клинического состояния, прогрессированием клинической картины сердечной недостаточности, ухудшением данных инструментальных методов исследования больному консилиумом ведущих специалистов ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России в качестве первого этапа двухэтапной ТС («моста» к трансплантации сердца) рекомендована имплантация системы вспомогательного кровообращения с осевым насосом АВК-Н. Перед операцией пациент был переведен с приема пероральных антикоагулянтов (варфарин) и дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота) на подкожное введение фраксипарина в дозе 0,6 мл 2 раза в сутки.

Данные центральной гемодинамики пациента Б. (16.03.2012)

	АД, мм рт. ст.	ЧСС, мин	ДЛА, мм рт. ст.	ДЗЛК, мм рт. ст.	ДПП, мм рт. ст.	СВ, л/мин	СИ, л/мин/м ²	ТПГ, мм рт. ст.	ОЛСС, Ед. Вуда
Без NO	122/72	64	26/13/8	6	1	3,1	1,5	7	2,25

09. 06. 2012 г. выполнена операция: имплантация аппарата вспомогательного кровообращения в условиях искусственного кровообращения.

Продольная срединная торакотомия. Вскрыт перикард, в полости перикарда умеренное количество выпота соломенно-желтого цвета. Сердце значительно увеличено в размерах, преимущественно за счет его левых отделов. Канюляция восходящей аорты и правого предсердия. Начато ИК с нормотермией 37,2 °С.

На работающем сердце 7 П-образными швами Пролен 2/0 на тефлоновых прокладках в области верхушки ЛЖ обшито место предполагаемой вентрикулотомии для установки левожелудочковой канюли. Циркулярным ножом в той же области выполнена вентрикулотомия диаметром 1,5 см. В полость ЛЖ установлена левожелудочковая канюля и фиксирована к миокарду 7-ю П-образными швами через циркулярную прокладку. Выполнен дополнительный обвивной шов. К левожелудочковой канюле присоединен насос АВК-Н. Подкожно в направлении подреберной области справа S-образно выведен провод к модулю электронного управления АВК-Н. К пристеночно отжатой аорте непрерывным обвивным швом Пролен 4/0 подшит аортальный сосудистый протез АВК-Н. Анастомоз герметичен. Насос с входной и выходной канюлями заполнены и соединены с сосудистым протезом. Тщательная профилактика воздушной эмболии.

Начата работа насоса. После подключения насоса к сердечно-сосудистой системе плавно уменьшали производительность искусственного кровообращения при одновременном увеличении скорости оборотов насоса. С помощью УЗ датчика расхода, наложенного на сосудистый протез, оценили производительность насоса. Одновременно по катетеру Сван-Ганса определили общий кровоток. При частоте оборотов ротора насоса 7500 об/мин минутный объем кровообращения составил 5–5,5 л/мин (в исходде 2 л/мин) и на фоне умеренных доз катехоламинов было плавно закончено ИК. Деканюляция. Протамин. Тщательный гомеостаз. Установлены дренажи в полость перикарда и переднее средостение. К ПЖ профилактически подшит страховочный электрод ЭКС. Ушивание перикарда. 8 проволочных швов на грудину. Послойное ушивание операционной раны. Внутривоженный шов. Асептическая наклейка.

Длительность ИК – 84 минуты. Пациент был экстубирован в операционной. Нарушения функций го-

ловного мозга не отмечено. Пациент был переведен в отделение реанимации. Параметры работы насоса оставались стабильными. Инотропная поддержка не проводилась. Проводилась гепаринотерапия с целью поддержания АСТ на уровне 140–160 с. На 2-е сутки перорально был назначен варфарин для поддержания целевого уровня МНО 2,0–2,5. Признаков гемолиза отмечено не было (до 2 мг%). Пациент был переведен из ОРИТ на пятые сутки после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений. Работа системы АВК-Н оставалась стабильной на протяжении всего госпитального периода. Пациент был выписан на 27-е сутки после имплантации АВК-Н в удовлетворительном состоянии (рис. 4). При выписке на фоне приема варфарина МНО поддерживалось на уровне 2,0–2,5, пациент получал препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут и клопидогрель в дозе 75 мг/сутки.



Рис. 4. Пациент Б., 67 лет, с имплантированным осевым насосом АВК-Н

Амбулаторно осуществлялся мониторинг пациента. Проводили контроль параметров гемодинамики (АД, ЧСС), лабораторные исследования крови, включая развернутую коагулограмму, ЭХОКГ. Мониторировали технические параметры имплантированного насоса АВК-Н. На основании полученных данных корректировали антикоагулянтную терапию. Поскольку технические параметры насоса на протяжении всего периода наблюдения оставались стабильными (потребляемая мощность насоса, скорость вращения ротора насоса), режим антикоагулянтной терапии был выбран, исходя из целевых значений МНО 2,0–2,5.

Учитывая, что при хронической сердечной недостаточности, ишемии-реперфузии, в условиях

искусственного кровообращения и при различных вариантах вспомогательного кровообращения имеет место повышение активности окислительных реакций («оксидативный стресс»), в период применения системы вспомогательного кровообращения проводили контроль лабораторных параметров оксидативного статуса и острой фазы воспаления.

Измеряли концентрацию активных форм кислорода и показатели антиоксидантной активности крови (FORM Plus, Callegary, Италия), уровни С-реактивного белка, церулоплазмينا, неоптерина.

До подключения вспомогательного кровообращения у пациента имело место нарушение оксидативного равновесия: значительное снижение антиоксидантного потенциала крови при концентрации активных форм кислорода в пределах референтных значений.

Первые недели функционирования насоса характеризовались развитием оксидативного стресса с максимальной концентрацией активных форм кислорода на 4–9-е сутки и последующей постепенной нормализацией (рис. 5, а).

Исходно сниженный потенциал антиоксидантной защиты крови возрастал, начиная с первых дней функционирования насоса (рис. 5, б).

Динамика показателей оксидативного статуса совпадала с динамикой острофазного ответа (рис. 5, в) и была аналогичной таковой, наблюдаемой в эксперименте на животных.

К концу первого месяца показатели состояния оксидативного равновесия достигали величин, находящихся в пределах референтных значений, соответствующих таковым у здорового человека.

Система АВК-Н успешно функционировала в течение 270 суток. В последние месяцы пациент стал отмечать неудовлетворенность качеством жизни (ограничение толерантности к физической нагрузке), неудовлетворенность зависимостью от насоса, фобии, связанные с возможностью дисфункции насоса и бытовые неудобства. Указанные обстоятельства побудили пациента к просьбе о выполнении второго этапа – трансплантации сердца. Через 9 месяцев непрерывной работы аппарата вспомогательного кровообращения АВК-Н консилиумом специалистов ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России рекомендовано выполнение второго этапа – трансплантации пациенту Б. донорского сердца.

05. 03. 2013 г. пациенту была выполнена эксплантация системы АВК-Н и последующая ортотопическая трансплантация сердца (оперировал проф. Саитгареев Р. Ш.) (рис. 6). В качестве индукционной иммуносупрессии был использован базиликсимаб («Симулект») в дозе 20 мг интраоперационно и на 4-е сутки после операции внутривенно, а так же глюкокортикоиды. В процессе операции отмечен выраженный спаечный процесс в перикар-

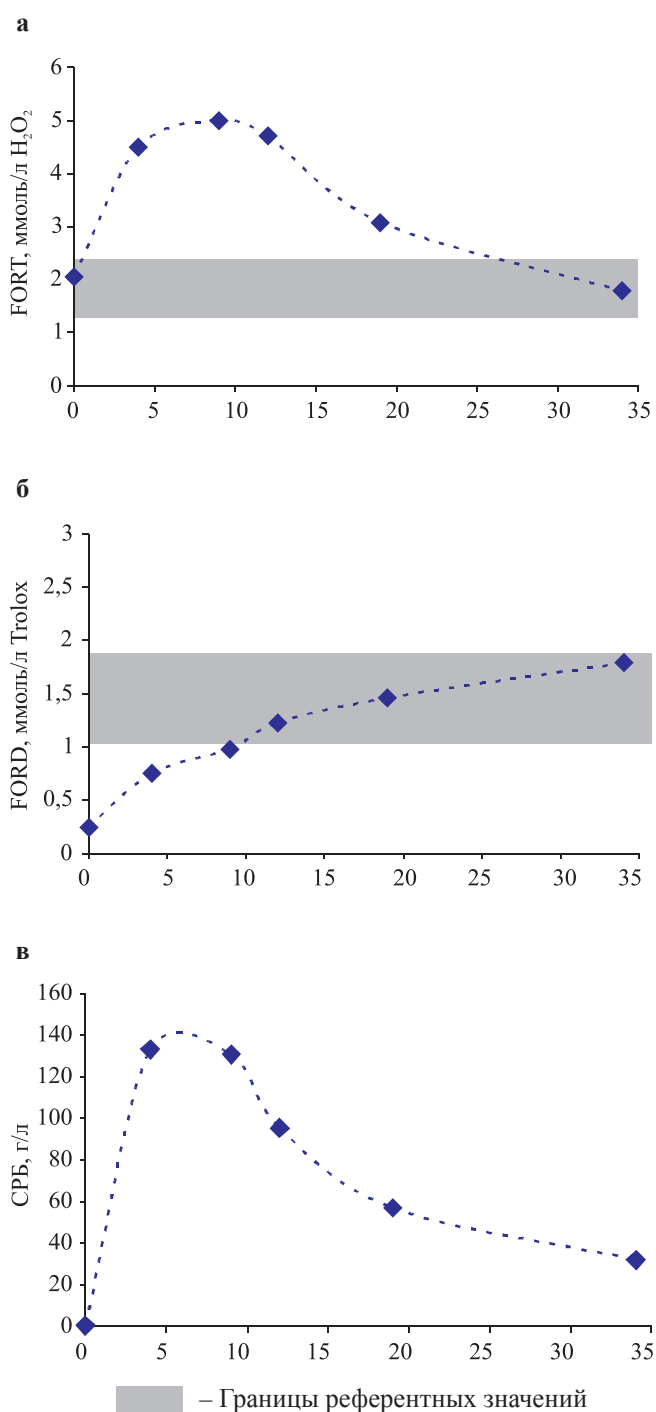


Рис. 5. Динамика уровней активных форм кислорода (а), показателя антиоксидантного потенциала (б) и С-реактивного белка (в) у пациента Б. в условиях работы имплантированного осевого насоса

де. После кардиолиза, канюляции аорты и полых вен было начато искусственное кровообращение, выполнена эксплантация насоса и кардиэктомия, по биатриальной методике выполнена трансплантация донорского сердца. Использовано сердце от АВО – идентичного мужчины 32 лет, причиной развития смерти мозга которого послужило острое нарушение мозгового кровообращения вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга.

Данные инструментальных исследований донора:

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 71 в 1 мин, PQ – 0,14, QRS – 0,10. Сегмент ST на изолинии. Синдром ранней реполяризации желудочков.

ЭХОКГ: Ao – 2,9 см, ЛП – 4,9 × 2,7 см, ПЖ – 2,6 см, КДР ЛЖ – 4,1 см, КДО ЛЖ – 75 мл, ФВЛЖ – 62%. Нормокинез. Митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны без патологии.

После эксплантации насос был разобран, проведен визуальный осмотр элементов насоса. Тромбы на поверхностях, контактировавших с кровью, отсутствовали, также отсутствовали следы износа подшипников и механических повреждений (рис. 6 в, 7, 8).

Побочных действий и нежелательных реакций при его применении не отмечалось. Отклонений от заявленных функциональных характеристик во время проведения вспомогательного кровообращения не наблюдалось.

Ранний послеоперационный период осложнился развитием острой почечной дисфункции, проявлявшейся повышением уровня креатинина, мочевины и олигоанурией. Проводилась постоянная вено-венозная гемофильтрация в течение 6 суток, в последующем были проведены 8 сеансов гемодиализа. В последующем выделительная и азотовыделительная функция почек полностью восстановилась. Уровни креатинина и мочевины снизились до нормальных. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением. В связи с развитием брадиаритмической дисфункции синусового узла после попыток медикаментозного лечения ДФСУ на 13-е сутки после ТС был имплантирован постоянный секвенциальный электрокардиостимулятор «SORIN ESPRIT DR SN 213ZP0B7».

Эндомиокардиальная биопсия от 11.03.2013 г.: Клеточное отторжение – 0 баллов, гуморальное отторжение отсутствует.

Иммуносупрессивная терапия – трехкомпонентная: такролимус, метилпреднизолон, майфортик.

Концентрация такролимуса при выписке – 7,1 нг/мл.

ЭХОКГ (при выписке): АО – 2,6 см, ЛП – 4,4 (7,9 × 5,4) см, ПП – 7,8 × 4,1 см, ПЖ – 3,2 см. Толщина МЖП – 1,15 см, толщина ЗСЛЖ – 1,15 см, толщина передней стенки ПЖ – 0,5–0,6 см. ЛЖ: по формуле “Тейхольц”: КДР – 4,5 см, КСР – 2,4 см, УО – 73 см, КДО – 94 мл. КСО – 21 мл. ФВ ЛЖ – 77%. Патологических образований в левом желудочке нет. Жидкости в полости перикарда нет. Локальная сократимость левого желудочка: нормокинез, дискинез МЖП. АК: створки уплотнены, степень регургитации 0, МК: б/о; степень регургитации 0–1, ТК: б/о; степень регургитации I–II. Давление в легочной артерии: 48 мм рт. ст. (систолическое).

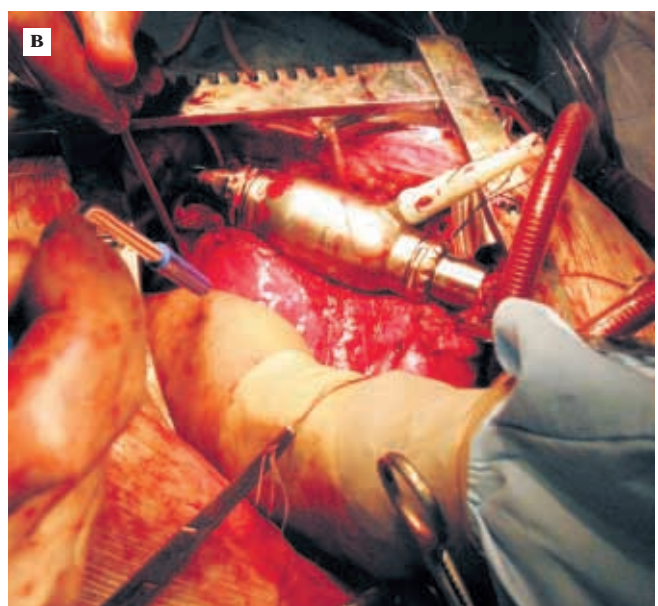
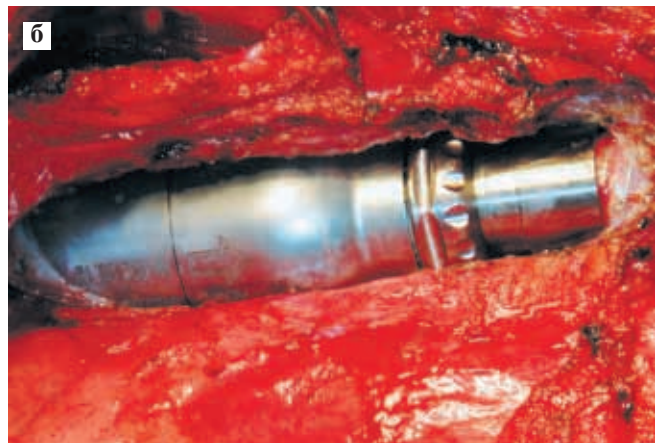
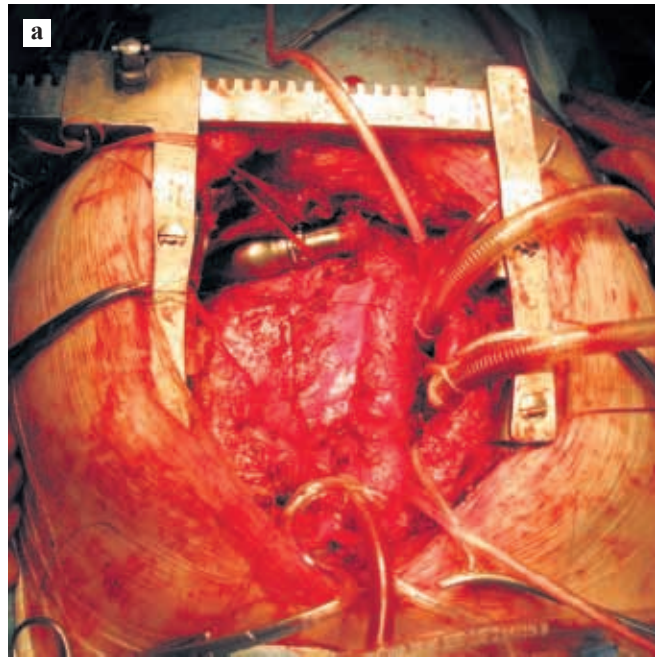


Рис. 6. Эксплантация системы АВК-Н и ортотопическая трансплантация сердца (проф. Сайтгареев Р. Ш.)



Рис. 7. Насос после эксплантации



Рис. 8. Осевой насос после эксплантации

Заключительный клинический диагноз

Основной: состояние после ортотопической трансплантации сердца от 05.03.13, состояние после имплантации секвенциального электрокардиостимулятора «SORIN ESPRIT DR SN 213ZPOB7».

Осложнение основного: Брадиаритмическая дисфункция синусового узла. НК I. ФК I (НУНА).

Сопутствующий: Хронический гастрит.

При эхокардиографическом исследовании через 80 суток после ТС: ЛЖ – КДО – 96 мл, КСО – 25 мл, ФВЛЖ – 74%, нормокинез. МК – регургитация 0–1 ст., ТК – регургитация 0–1 ст., систолическое расчетное давление в ЛА – 40 мм рт. ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация сердца на сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении пациентов с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Как во всем мире, так и в нашей стране существует проблема дефицита донорских органов. В связи с этим определенная часть пациентов, находящихся в листах ожидания, умирает,

не дождавшись ТС. Одним из альтернативных методов решения этой проблемы, наряду с расширением критериев приемлемости донорских органов, является использование систем механической поддержки кровообращения. Механическая поддержка кровообращения имеет преимущество перед трансплантацией сердца ввиду отсутствия иммуносупрессии и связанных с ней осложнений. Однако начальный энтузиазм применения методов механической поддержки кровообращения был омрачен высокой смертностью и частыми осложнениями. Основные проблемы были связаны с инфекцией, правожелудочковой недостаточностью, тромбоэмболическими осложнениями и техническими неполадками систем [7]. В последние годы с появлением насосов непрерывного потока количество осложнений, связанных с применением устройств вспомогательного кровообращения, значительно уменьшилось.

Это связано с рядом преимуществ данных насосов по сравнению с насосами пульсирующего типа, и прежде всего с их большим ресурсом и надежностью [8]. Кроме того, данные насосы имеют значительно меньший вес и габариты, что позволяет имплантировать их внутривентрикулярно и снизить риск инфекции.

Относительно применения первого отечественного аппарата АВК-Н необходимо отметить высокие антитромбогенные характеристики насоса, связанные как с совершенством внутринасосной гемодинамики, так и со свойствами алмазоподобного покрытия деталей, контактирующих с кровью [9]. В связи с этим применяемая антикоагулянтная терапия ограничивалась поддержанием МНО в пределах 2–2,5, что обусловило отсутствие осложнений, связанных с диффузным кровотечением, имевших место во многих исследованиях с применением иных насосов непрерывного потока [10]. Как отмечено в ряде исследований, гемолиз крови, вызываемый насосами непрерывного потока, является одной из серьезных проблем данных устройств [11]. Система АВК-Н, как в медико-биологических стендовых испытаниях, в экспериментах на животных, так и при первом клиническом применении давала минимальный гемолиз (менее 2 мг%). Поэтому не было необходимости трансфузии донорской крови.

Важным преимуществом разработанного отечественного насоса непрерывного потока является также достаточно высокое качество жизни пациентов, обусловленное минимальными весогабаритными характеристиками внешних компонентов аппарата и значительной емкостью элементов питания, позволяющей пациенту быть независимым от стационарных источников питания до 7 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш первый опыт применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца подтвердил возможность и перспективность использования системы АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности. Использование системы за счет нормализации минутного объема кровообращения позволяет восстановить функции жизненно важных органов, страдающих в процессе заболевания, и тем самым подготовить пациента к выполнению второго этапа – ТС. Данное клиническое наблюдение позволяет рекомендовать отечественную систему АВК-Н для широкого внедрения в практику клинической кардиотрансплантологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bartoli C.R., Dowling R.D. The future of adult cardiac assist device: novel systems and mechanical circulatory support strategies. *Cardiol Clin.* 2011; 29: 559–582.
2. Hertz M.I. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation – Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Oct; 31 (10): 1045–1095.
3. Mesana T.G. Rotary Blood Pumps for Cardiac Assistance: A «Must»? *Artificial Organs* 28 (2): 218–225.
4. Шумаков Д.В., Шемакин С.Ю., Кормер А.Я., Романов О.В., Нехрест А.Н., Халилулин Т.А., Пестрецова Т.В., Шмерко Н.П. Опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса INCOR для левожелудочкового обхода. IV Всероссийский съезд трансплантологов. Москва. 9–10 ноября 2008.
5. Шумаков Д.В., Шемакин С.Ю., Козлов И.А., Попцов В.Н., Кормер А.Я., Романов О.В., Нехрест А.Н., Халилулин Т., Пестрецова Т.В., Шмерко Н.П., Шумаков В.И. Первый в российской федерации опыт применения в клинике имплантируемого осевого насоса incor для левожелудочкового обхода. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2007; 1: 19–27.
6. Шумаков Д.В., Шмерко Н.П., Шемакин С.Ю., Халилулин Т.А., Кормер А.Я., Андриянова А.А. Оценка гемостазиологического статуса и пути оптимизации проводимой антитромботической терапии у пациентов с имплантированными системами вспомогательного кровообращения перед трансплантацией сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов. 8–10 октября 2010 г. Москва. 12: 160–161.
7. Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1522–1533.
8. Иткин Г.П. Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее непульсирующих насосов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; 3: 81–87.
9. Мальгичев В.А., Невзоров А.М., Селищев С.В., Иткин Г.П. Подшипниковые узлы осевого насоса крови.

Конструктивные и триботехнические особенности. *Медицинская техника.* 2010; 6: 158–160.

10. Griffith B.P., Kormos R.L., Borovetz H.S., Litwak K., Antaki J.F., Poirier V.L., Butler K.C. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71 (3 Suppl): 116–20.
11. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Heitjan D.F., Stevenson L.W., Dembitsky W. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N. Engl. J.* 2001; 345: 1435–1443.

REFERENCES

1. Bartoli C.R., Dowling R.D. The future of adult cardiac assist device: novel systems and mechanical circulatory support strategies. *Cardiol Clin.* 2011; 29: 559–582.
2. Hertz M.I. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation – Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant.* 2012 Oct; 31 (10): 1045–1095.
3. Mesana T.G. Rotary Blood Pumps for Cardiac Assistance: A «Must»? *Artificial Organs* 28 (2): 218–225.
4. Shumakov D.V., Shemakin S.Y., Kormer A.J., Romanov O.V., Nechrest A.N., Khalilulin T.A., Pestretcova T.V., Shmerko N.P. Experience of using in clinical application of implantable axial pump INCOR for left ventricular bypass. IV All-Russian Congress of the transplantation. Moscow. 9–10 november 2008 (in rus).
5. Shumakov D.V., Shemakin S.Y., Kozlov I.A., Poptcov V.N., Kormer A.J., Romanov O.V., Nechrest A.N., Khalilulin T.A., Pestretcova T.V., Shmerko N.P., Shumakov V.I. First in the clinic experience of implantable axial pump INCOR for left ventricular bypass in the Russian Federation. *Vestnik transplantology and artificial organs.* 2007. № 1. P. 19–27 (in rus).
6. Shumakov D.V., Shmerko N.P., Shemakin S.Y., Khalilulin T.A., Kormer A.J., Andriyanova A.A. Estimation of hemostatic status and ways to optimization of ongoing antithrombotic antithrombosis therapy of patients with implantable systems assist circulation prior to transplantation of the heart. *Vestnik transplantology and artificial organs.* Materials V All-Russian Congress. Moscow. 8–10 October 2010. Moscow. 12: 160–161 (in rus).
7. Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1522–1533.
8. Itkin G.P. Devices of assisted circulation: the past, present and future of non-pulsed pumps. *Vestnik transplantology and artificial organs.* 2009. № 3. P. 81–87 (in rus).
9. Malgichev V.A., Nevzorov A.M., Selishev S.V., Itkin G.P. Bearing devices of axial blood pump. Design and tribological characteristic. *Medical technique.* 2010. № 6. P. 158–160 (in rus).
10. Griffith B.P., Kormos R.L., Borovetz H.S., Litwak K., Antaki J.F., Poirier V.L., Butler K.C. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71 (3 Suppl): 116–20.
11. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Heitjan D.F., Stevenson L.W., Dembitsky W. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N. Engl. J.* 2001; 345: 1435–1443.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ – ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ К РАСШИРЕНИЮ ДОНОРСКОГО ПУЛА

Цой Д.Л.¹, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}

¹ Отделение трансплантации почки и печени (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье), ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Дефицит донорских органов индуцирует поиск альтернативных путей увеличения донорского пула. Одним из таковых является расширение критериев маргинального донора. Применение трансплантатов печени от доноров данной группы сопряжено с высоким риском развития ранней дисфункции трансплантата, в основе которого лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) печени. В связи с этим в обзоре рассмотрены основные этапы патогенеза ИРП печени, а также современные методы его профилактики и лечения.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, доноры с расширенными критериями, ранняя дисфункция трансплантата, трансплантация печени.

PREVENTION AND TREATMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN LIVER TRANSPLANTATION-POSSIBLE WAY TO EXPAND THE DONOR POOL

Tsoy D.L.¹, Moysyuk Y.G.^{1, 2}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Department of transplantology and artificial organs (Rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

The shortage of donor organs results in the search for alternative ways to increase the donor pool. One of these is the expansion of marginal donor criteria. The use of liver grafts from donors in this group is associated with a high risk of primary non-functioning graft which lies at the basis of ischemia-reperfusion injury of the liver. In this regard, in this review, we examined the main stages of the pathogenesis of liver disturbances as well as modern methods of prevention and treatment.

Key words: ischemic-reperfusion injury, extended criteria donors, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени столкнулась с глобальной проблемой – дефицитом донорских органов. По данным Organ Procurement and Transplantation Network, в 2011 году в США 16 107 пациентов находились в листе ожидания для трансплантации печени. Из них 6341 были прооперированы, 1589 пациентов умерли, ожидая пересадки, 1349 – были удалены из листа ожидания, т. к. их соматическое состояние было крайне тяжелым. Остальным пациентам трансплантация не была выполнена из-за отсутствия донорских органов [1]. Возникает воп-

рос – каким образом можно нивелировать столь острый дисбаланс?

Трансплантологическое сообщество возлагает большие надежды на применение органов от доноров с расширенными критериями (ДРК). Однако на сегодняшний день известно, что такие органы подвержены деструктивному воздействию ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП), что существенно ограничивает возможность использования доноров с расширенными критериями в полной мере.

Таким образом, ИРП играет роль сдерживающего фактора для расширения донорского пула [2, 3].

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

ИРП – это сложный мультифакторный процесс, имеющий в своей основе стадийность происходящих взаимодействий между клетками иммунной системы и целым рядом различных молекул. Результатом такого кооперативного воздействия является развитие ранней дисфункции печеночного трансплантата и снижение выживаемости реципиентов.

Патологический каскад начинается с метаболических изменений, присущих ишемической стадии. Дальнейшее повреждение усугубляется на этапе реперфузии оксигенированной кровью.

Первая стадия повреждения печеночного трансплантата – ишемическая.

Прекращение синтеза АТФ вызывает угнетение деятельности энергозависимой Na/K помпы, в результате чего в клетке нарушается баланс жидкости и ионов: происходит внутриклеточное накопление натрия и как следствие развивается отек клеток. Особенно чувствительными к ишемическим повреждениям являются эндотелиальные клетки печеночных синусоидов (или ЕС – endothelial cells).

В зоне ишемии нарастает локальный ацидоз, который приводит к повреждению клеточных органелл, в том числе и лизосом с последующим выходом из них агрессивных лизосомальных ферментов. Нарушение электрохимического потенциала клеток эндотелия и гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 ведет к нейтрофильной миграции и их последующей экстравазации в паренхиму печени. Данный процесс начинается именно на стадии ишемии, когда Р-селектин моментально экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток печеночных синусоидов, высвобождаясь из телец Вейбеля-Палладе (специализированные гранулы внутри эндотелиальных клеток для хранения Р-селектина) и передает нейтрофилам первичный сигнал к замедлению своего перемещения в потоке

крови. По мнению ряда авторов, Р-селектин играет важную роль в развитии ИРП [4]. Последующие события лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия заключаются в медленном роллинге («прокатывании») нейтрофилов по эндотелию с конечной полной адгезией и экстравазацией в паренхиму печени. Попадая в паренхиму, нейтрофилы осуществляют лизис клеточных мембран за счет высвобождения лизосомальных ферментов. Кульминационное повреждение паренхимы печени посредством нейтрофилов происходит во время реперфузии [5].

Важно отметить, что микроциркуляторное русло является основной мишенью приложения патологических факторов как в стадии ишемии, так и на этапе реперфузионных повреждений.

Вторая стадия повреждения печеночного трансплантата – реперфузионная.

Реперфузию осуществляют при пуске кровотока в трансплантат. На данном этапе выделяют две отдельные фазы:

Ранняя фаза (3–6 часов после реперфузии), основным событием которой является активация купфферовских клеток [4, 5], и поздняя, или подострая фаза, которая достигает своего пика через 18–48 часов и характеризуется массивной нейтрофильной инфильтрацией. Ведущую роль в нарушении микроциркуляторного русла при реперфузии играет **дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров** в результате нарушения синтеза NO и эндотелина-1 (endotelin-1 – ET-1).

В раннюю фазу реперфузии в плазме крови и паренхиме печени повышается концентрация ET-1. ET-1 – это мощный вазоконстриктор, его эффект связан с нарушением кровотока в печеночных синусоидах. Пока не до конца ясна роль ET-1 в нарушении функции почек при трансплантации печени [6, 7]. Антагонистом ET-1 является NO (оксид азота), его концентрация резко падает в ранней фазе реперфузии, и таким образом усугубляется констрикция синусоидов. Кроме этого, NO обладает ингибирующим эффектом в отношении синтеза провоспа-

Цой Дмитрий Львович – врач-хирург отделения трансплантации почки и печени (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадиевич* – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации почки и печени того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Цой Дмитрий Львович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (495) 190-35-62; сот. 8 915 429 11 59. E-mail: tsoy.transpl@gmail.com

Tsoy Dmitriy Lvovich – surgeon kidney and liver transplantation division (Head – professor Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof. Head of kidney and liver transplantation division at the same center. Professor of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko).

For correspondence: Tsoy Dmitriy Lvovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Phone: 8 (495) 190-35-62; mob.+7 915 429 11 59. E-mail: tsoy.transpl@gmail.com.

лительных цитокинов, ICAM-1 и белков теплового шока. В экспериментах на животных было показано, что блокирование синтеза NO приводит к значительной активации апоптоза [6, 7], а применение антагонистов ET-1 бозентана и тозесентана положительно влияет на ранний период после трансплантации печени [8, 9].

Активация свободно радикального окисления также играет важную роль в патогенезе ранней фазы реперфузии ишемизированного трансплантата. Основными радикалами перекисного окисления липидов являются: перекись водорода, супероксид-анион и гидроксил. Свободно радикальное окисление участвует в патогенезе ИРП несколькими путями. К ним относятся прямое окислительное повреждение клеточных компонентов и перекисное окисление липидов мембран [10], активация провоспалительных генов [11], и, возможно, активация врожденного иммунитета через систему Toll-like receptors (TLRs). Более того, окисление белков приводит к активации белков теплового шока, которые впоследствии участвуют в процессе активации TLRs системы врожденного иммунитета. Свободнорадикальное окисление генерирует потенциально вредные соединения, такие как пероксинитриты, которые могут вызвать мощную гибель клеток и повышать иммуногенность трансплантата [12]. Многочисленные современные исследования направлены на ослабление генетического вектора свободно радикального окисления, который должен снизить ИРП. Имеются положительные результаты в опытах на мышах [13]. Другая стратегия направлена на применение уже известных антиоксидантов, таких как: аллопуринол, глутатион путем их добавления в консервирующие растворы.

Провоспалительные цитокины и хемокины активируют нейтрофильную инфильтрацию паренхимы печени в ранней фазе реперфузии. В поздней фазе реперфузии оксидативный стресс запускается самими нейтрофилами. TNF-а и интерлейкин-1 являются важнейшими цитокинами в индуцировании провоспалительного ответа на стадиях ишемии и последующей реперфузии. Экспериментальными работами подтверждено, что блокирование этих двух цитокинов посредством моноклональных антител снижает степень выраженности ИРП [14].

Многочисленные данные показывают, что **активация клеток Купффера, нейтрофилов и эндотелиальных клеток** играет не менее важную роль в патогенезе ИРП, чем молекулярное звено. Оба звена патогенеза тесно связаны между собой, но при этом клеточные реакции более выражены на стадии реперфузии [15, 16]. Окончательным последствием этих взаимосвязанных процессов являются структурные изменения тканей и развитие гепатоцеллюлярной дисфункции. Холодовая ишемия, предше-

ствующая реперфузионному этапу, также вызывает структурные изменения в клетках и паренхиме печени. Возникают клеточный отек, вакуолизация, а также массивная нейтрофильная инфильтрация паренхимы. Установлено, что непаренхиматозные клетки (клетки Купффера, ЕС и клетки Ито) более восприимчивы к холодовой перфузии по сравнению с гепатоцитами. Результатом холодовой перфузии является запуск апоптоза эндотелиальных клеток синусоидов, в результате чего в финальной стадии развивается их коагуляционный некроз [17]. Важно отметить, что повреждение ЕС начинается на этапе ишемии, но своей кульминации достигает после реперфузии. При снижении притока крови к печени снижается доставка кислорода, происходит энергетическое истощение ЕС, нарушение работы мембранной Na/K-АТФ-азы ведет к внутриклеточному накоплению натрия (гипернатриемия значительно выше в группе доноров с расширенными критериями и недостаточной функцией почек) и последующему развитию отека клеток. Макроскопическими признаками повреждения ЕС на стадии ишемической холодовой перфузии являются выраженный отек и нарушение фенестрации (вследствие гипернатриемии); далее происходит повышение экспрессии ICAM-1 с последующей активацией нейтрофилов. Кроме этого, ЕС принимает на себя роль антигенпрезентирующих клеток с соответствующей экспрессией молекул МНС (main histocompatibility complex) [18].

ДОНОРЫ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ (ДРК)

На сегодняшний день сформированы критерии идеального донора печени: возраст менее 40 лет, отсутствие стеатоза, травма как причина смерти, гемодинамическая стабильность во время эксплантации.

Современная литература не дает четкого определения ДРК, так как существуют его вариации в различных трансплантационных центрах мира.

За последнее десятилетие можно выделить три наиболее часто цитируемые работы, посвященные проблеме ДРК: Ronald W., Busuttiland K. Tanaka, 2003 г. [19], Результаты исследования Нью-Йоркской группы здравоохранения, 2005 г. [20], а также «Парижское соглашение о донорах с расширенными критериями», 2008 г. [21]. В каждом из этих исследований отводилось особое внимание значению ИРП, как фактору, ограничивающему расширение донорского пула.

В 2003 году Ronald W., Busuttiland K. Tanaka опубликовали обзор, в котором обсуждалась проблема использования маргинальных доноров при трансплантации печени. Были выделены критерии донора, которые оказывают значимое влияние на

формирование ранней дисфункции трансплантата, среди них: возраст донора, время холодовой ишемии печеночного трансплантата, наличие эпизодов гипотензии и длительность инотропной поддержки, стеатоз и степень его выраженности, гендерное несоответствие донора и реципиента, а также донор с остановкой сердца. Были сформированы критерии маргинальной печени: от доноров старше 60 лет, стеатоз 30–60%, интенсивная терапия в течение 5 дней и более, потребность в одном вазопрессоре и более; холоддовая ишемия более 8 часов, натрий больше 160 ммоль/л [19].

Позже в 2005 году были опубликованы результаты исследования рабочей группы из Нью-Йорка по вопросам расширенных критериев донора при трансплантации печени. В своей статье авторы представили собственные рекомендации по отбору ДРК при трансплантации печени. Выводы рабочей группы указывали, что: печеночный трансплантат от ДРК может рассматриваться как приемлемый для трансплантации; в сравнении с «идеальным» донором трансплантат от ДРК обладает повышенным риском ранней дисфункции печеночного трансплантата –10% против 5%; решение о применении печени от ДРК должно рассматриваться с учетом наличия urgentных пациентов в листе ожидания. В заключении рабочей группы из Нью-Йорка такие параметры, как: стеатоз, гипернатриемия более 170 ммоль/л, вирусные гепатиты и онкология рассматриваются как факторы, которые ведут к ускоренной потере трансплантата [20].

В отношении **возраста донора** было установлено, что он сам по себе не может быть предиктором ранней дисфункции трансплантата. Результаты трансплантации печени от доноров, чей возраст не превышал 70 лет, при отсутствии других факторов повреждения трансплантата (продолжительное время холодовой ишемии или стеатоз) сопоставим с результатами трансплантации от молодых доноров [22–24].

Низкие результаты были продемонстрированы в группе пациентов, где старый возраст донора сочетался с холодовой ишемией более 8 часов. Авторы связывают такую взаимосвязь с повышенной степенью восприимчивости эндотелиальных синусоидных клеток к ИРП [25, 26].

В ранних работах Ploeg R. et al. было доказано, что **время холодовой ишемии** при трансплантации печени является независимым фактором повреждения при консервации и гораздо более значимым, чем возраст донора [27]. Время холодовой ишемии более 14 часов характеризуется двукратным увеличением риска развития желчных стриктур и снижением выживаемости печеночного трансплантата [28].

Ожидается, что доля доноров с макростеатозом в донорском пуле будет увеличиваться, и поэтому

проблема стеатоза печени является одной из ключевых в современной трансплантологии. Стеатоз является одним из наиболее важных факторов, влияющих на функцию печеночного трансплантата, так как такие трансплантаты плохо переживают период реперфузии [29].

Гистологически различают следующие виды стеатоза: макровезикулярный, микровезикулярный, а также комбинированный [30, 31]. Морфологически микровезикулярный стеатоз определяется как накопление капель жира в цитоплазме гепатоцитов без вытеснения ядер к периферии. Печеночный трансплантат с микровезикулярным стеатозом может быть с успехом трансплантирован. В противоположность этому макровезикулярный стеатоз характеризуется накоплением больших липидных капель со смещением ядер к периферии гепатоцитов, и такой вид стеатоза является серьезным фактором риска ранней дисфункции трансплантата, а также развития почечной недостаточности [32]. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что макровезикулярный стеатоз более 30% гепатоцитов уменьшает 1-летнюю выживаемость после трансплантации [33]. Рядом исследований установлен факт возникновения частичной или полной обструкции печеночных синусоидов увеличенными в размерах гепатоцитами, чья цитоплазма была наполнена жировыми каплями. Паренхиматозные клетки печени, находящиеся в состоянии жировой дистрофии, крайне плохо переносят холодовую ишемию и последующий реперфузионный период, так как их энергетический потенциал резко ограничен [34].

Интересны данные экспериментальных исследований Selzner M. et al. Авторы сравнивали механизмы клеточной смерти в группах крыс со стеатозом и без него. Результатом стало подтверждение, что в группе со стеатозом преобладал некроз гепатоцитов, тогда как в группе без стеатоза степень некроза гепатоцитов была менее выражена за счет преобладания их апоптотического повреждения [35]. Loinaz C. et al. сообщили, что ингибирование апоптоза в печени без стеатоза является эффективным, но становится безрезультатным при воздействии на стеатозную печень из-за разницы в механизмах клеточной смерти [36].

В отдельных докладах сообщается о возможном применении печеночных трансплантатов со степенью стеатоза более 60%, но только в urgentных ситуациях по жизненным показаниям.

В целом результаты трансплантации печени со степенью стеатоза менее 30% сопоставимы с результатами трансплантации печени без стеатоза, однако среди них более часто наблюдается ранняя дисфункция трансплантата [37]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости детальной

предоперационной оценки потенциального трансплантата, так как существует слабая корреляция между макроскопической хирургической оценкой и реальной степенью стеатоза, при выраженности последнего больше 35%. В сомнительных случаях рекомендуется проведение предоперационной биопсии печени [38].

Интерес к **донорам с небыющим сердцем** возник из-за нарастающего дисбаланса между потребностями в донорских органах и количеством доноров со смертью мозга.

Ранее в мировой литературе применялся термин NHBD (Non-heart-beatingdonation), тогда как сегодня наиболее известным является термин DCD (donor after cardiac death). Данная группа доноров является менее привлекательной для трансплантации из-за присутствия фактора первичной тепловой ишемии, который ведет к возникновению высокой степени паренхиматозного некроза и развития ишемической холангиопатии. Установлено, что время первичной тепловой ишемии не должно превышать 30 минут [39, 40].

По данным ряда авторов, реальный потенциал использования DCD – повышение донорского пула на 10–20%. Но при этом повышается риск ишемической холангиопатии и частоты развития ранней дисфункции трансплантата [41, 42]. Многочисленные исследования последних лет показали, что выживаемость трансплантатов и реципиентов от DCD значительно уступает таковой при использовании стандартных доноров [43, 44]. При этом риск повреждения печеночного трансплантата при использовании DCD возрастает в 1,85 раза, а частота развития ранней дисфункции варьирует в диапазоне от 0–5,5%. Кроме этого, нерешенным по сей день остается проблема ишемической холангиопатии, которая встречается в 13–37% случаев применения DCD против 1–20% в группе доноров со смертью мозга [45].

КОНЦЕПЦИЯ DRI (DONOR RISK INDEX)

Существующая модель MELD (Model For End-Stage Liver Disease) дает прогноз для пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени, однако она не учитывает характеристики донора. Очевидно, что только при системной оценке и донора, и реципиента можно провести более точное прогнозирование результатов после трансплантации печени.

Для этого группа исследователей во главе с S. Feng впервые представила концепцию DRI для трансплантации печени. В своем анализе они использовали результаты проведенных трансплантаций печени в США в период с 1998-го по 2002 г. от трупных доноров [46].

В итоге было выделено семь характеристик донора, которые значимо влияют на развитие ранней дисфункции трансплантата: возраст, рост, частичная или сплит-трансплантация, DCD-доноры, расовая принадлежность, цереброваскулярная болезнь, другие причины смерти мозга.

В окончательную модель также были включены время холодовой ишемии и региональный обмен между центрами. В результате были получены сведения, что такие факторы, как возраст более 60 лет, DCD и частичная или сплит-трансплантация, определяют наиболее высокий риск потери трансплантата [46].

В 2012 г. группа авторов European Liver and Intestine Transplant Association, используя базовую концепцию DRI, модифицировали DRI для региона Евротрансплант. В это исследование были включены данные трансплантаций печени от трупных доноров взрослым реципиентам с января 2003-го по декабрь 2007 г. (всего 5939). В результате были выделены следующие критерии, приводящие к повышенному риску развития ранней дисфункции печеночного трансплантата: возраст донора, DCD, частичная или сплит-трансплантация, наличие стеатоза, уровень гамма-глутаминтранспептидазы. Такие показатели, как рост донора, повышение АЛТ и длительность интенсивной терапии, не были включены в анализ [47].

Критерий стеатоза в обоих исследованиях был наиболее трудным для оценки по причине отсутствия протокольных биопсий донорской печени [46, 47].

СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИРП

Хирургическая стратегия

На сегодняшний день нет единого мнения об **оптимальном методе реперфузии при трансплантации печени**. В различных трансплантационных центрах применяются разные техники: первичная портальная реперфузия, первичная артериальная реперфузия, одновременный пуск крови по печеночной артерии и портальной вене, ретроградная реперфузия – первичный пуск кровотока в нижней полой вене.

Первичная портальная реперфузия является наиболее широко используемым методом реперфузионной техники, так как обеспечивает поступление крови в печень в кратчайшие сроки. Выполнение портального анастомоза сопряжено с меньшими техническими трудностями, чем выполнение анастомоза печеночной артерии, и кроме того снижается степень эндотоксиновой транслокации в связи с декомпрессией венозной системы кишечника [48].

Однако серьезным недостатком данной реперфузионной техники является большой процент билиарных осложнений. Данный феномен объясняется селективным артериальным кровоснабжением билиарных протоков и условиями теплового ишемического повреждения протоков при первичном восстановлении портального кровотока [49, 50].

Методики первичной артериальной реперфузии и одновременной портально-артериальной реперфузии применяются для снижения частоты билиарных осложнений ишемического типа.

Дополнительным преимуществом одновременной артериально-портальной реперфузии является возможность сохранения притока крови к печени при обнаружении технических погрешностей одного из сосудистых анастомозов. Серьезным недостатком этой техники является увеличение времени беспеченочного периода, который пагубно сказывается на послеоперационной функции трансплантата и выживаемости реципиентов [51, 52].

Ретроградная реперфузия характеризуется удалением сосудистого зажима сразу же после завершения анастомоза нижней полой вены, что обеспечивает ретроградный ток крови.

Основным преимуществом является эффективное удаление перфузионной жидкости из трансплантата до антеградного пуска кровотока, а также обеспечение стабильной гемодинамики за счет повышения венозного возврата к сердцу.

При очевидных преимуществах данный метод также связан высоким уровнем билиарных осложнений [53–55].

До сих пор неясно из имеющейся литературы, какой метод реваскуляризации печеночного трансплантата является лучшим с точки зрения профилактики развития осложнений. Для определения оптимального метода реперфузии в феврале 2013 года в журнале *Transplant International* были опубликованы данные европейского мета-анализа.

Было констатировано, что печеночные ферменты были значительно выше в группе с первичной артериальной реперфузией, а гистологический анализ подтвердил высокую степень некроза, кровоизлияний и воспаления по сравнению с другими группами.

В группе одновременной артериально-портальной реперфузии был продемонстрирован положительный эффект желчеобразования по сравнению с другими методиками реперфузии. Авторы, использовавшие эту методику, считают что такой метод реперфузии может предоставить некоторые потенциальные преимущества. Печень получает большой объемный кровоток в начальной и критической фазе реперфузии, уменьшается время тепловой ишемии в желчных протоках, артериальный анастомоз может быть выполнен в технически более простых условиях (без ретроградного крово-

течения и отека трансплантата) [56]. Результаты в группе с ретроградной реперфузией показали высокую частоту билиарных осложнений, хотя при этом меньшая длительность беспеченочного периода и неполноценность притока венозной крови в целом улучшали послеоперационные результаты [57].

Таким образом, вопрос об оптимальном методе реперфузии печеночного трансплантата остается открытым и требует дальнейшего изучения в целях профилактики ИРП.

Для профилактики ИРП возможно применение **ишемического прекондиционирования**. Ишемическое прекондиционирование (ишемическая подготовка) – это создание коротких эпизодов ишемии-реперфузии с целью адаптации клеток печени к продолжительному эпизоду ИРП и выработки толерантности.

Данную методику целесообразно применять в организме донора до эксплантации печени.

Механизм действия ишемического прекондиционирования заключается в снижении степени микроциркуляторных нарушений посредством ингибирования активности Купфферовских клеток, подавления синтеза ICAM-1 и провоспалительных цитокинов. Оптимальным временем ишемии является 5 мин., с последующей реперфузией на протяжении 10 мин. [58].

Ишемическое прекондиционирование также позволяет использовать *Pringle manoeuvre* с менее деструктивными результатами. Это связано с уменьшением лейкоцитарного пропитывания печеночной паренхимы и как следствие – ограничением перекисного окисления липидов [59].

Фармакологическая стратегия

Новым подходом в практике трансплантации органов от ДРК с целью уменьшения степени ИРП является использование фармакологического прекондиционирования донора на этапе подготовки и выполнения операции у донора.

Для фармакологического прекондиционирования с целью уменьшения ИРП были предложены различные фармакологические агенты. В недавнем исследовании Shcherba et al. было показано эффективное применение севофлурана в комплексе с ацетилцистеином у доноров с уровнем стеатоза более 30% [60]. В ряде исследований изучались эффекты **антиоксидантной терапии**.

Механизм их действия направлен на поддержание эндогенного запаса антиоксидантов и ингибирования процессов перекисного окисления липидов. Ярким представителем антиоксидантов является витамин Е. Serwenka et al. в контролируемом исследовании у 47 пациентов показали, что предоперационное введение витамина Е пред-

отвращает дефицит витамина Е в печени после ИРП, снижает степень паренхиматозного повреждения и в целом сокращает время интенсивной терапии [61]. Имеются неоднозначные данные о применении **глюкокортикостероидов** при трансплантации печени. В ряде клинических исследований при резекциях печени был продемонстрирован положительный эффект применения глюкокортикостероидов за счет снижения воспалительного ответа [62]. Применение данной группы препаратов нужно рассматривать только в составе комплексной прекондиционной подготовки донора.

Как известно, **простагландины** оказывают цитопротективное действие при ИРП помимо своего основного эффекта вазодилатации [63, 64]. Показано, что системное болюсное введение препарата еропростенол у донора до изъятия органов улучшает раннюю перфузию печеночных синусоидов, снижает уровень АЛТ/АСТ в результате ингибирования локальных ишемически-реперфузионных реакций [65].

Процесс ИРП на протяжении многих лет рассматривался как антиген-независимый процесс, в котором иммунная система не играет ключевой роли. Многочисленные экспериментальные работы J.W. Kupiec-Weglinski and R.W. Busuttil опровергли бытующее мнение и показали важную роль активации иммунной системы в развитии ИРП [66].

Для снижения степени повреждения микроциркуляторного русла посредством блокирования процессов лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия Busuttil et al. впервые провели серию экспериментальных работ по блокировке Р-селектина посредством rPSGL-Ig (recombinant P-selectin glycoprotein ligand IgG). Были достигнуты положительные результаты снижения степени ИРП, особенно заметный эффект был достигнут в профилактике ранних ИРП [67].

Pratschke et al. привели данные рандомизированного мультицентрового исследования по применению такролимуса для перфузии печеночного трансплантата от ДРК с двумя и более расширенными критериями: такролимус в дозе 20 мг добавляли в 1 л кустодила и проводили стандартную отмывку печени на протяжении 15 минут.

Первичные результаты такого исследования были положительными: в исследуемых группах были снижены выраженность ИРП и паренхиматозное повреждение. Бесспорно, данная методика требует дальнейшего изучения в более крупных многоцентровых исследованиях [68].

Особенности консервации печеночных трансплантатов от ДРК.

При выборе консервирующих растворов из обширного спектра доступных консервирующих составов при трансплантации печени от ДРК должны

преследоваться следующие цели: повышение толерантности к ишемии и повышение энергетического статуса трансплантата. Ряд авторов считают золотым стандартом холодовой консервации раствор University of Wisconsin (UW).

Его преимущество перед другими растворами состоит в том, что UW содержит лактобионат и раффинозу, которые снижают степень клеточного отека и улучшают клеточный метаболизм [69].

При этом UW обладает и отрицательными свойствами, такими как повышенная вязкость и высокое содержание калия. Альтернативой UW является кустодиол (histidine-tryptophan-ketoglutarate – НТК), который в сравнении с UW обладает определенными преимуществами: борьба с ацидозом за счет содержания в нем гистидина; мембранопротекция (триптофан) и улучшение энергетического обмена (кетоглутарат) [70, 71]. В целом кустодиол – вполне приемлемый вариант для обеспечения консервации печени от ДРК. Доказано, что при увеличении времени холодовой ишемии лучшим эффектом обладает UW [69].

ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ

Основным сдерживающим фактором более широкого применения DCD является отсутствие действенных методик профилактики тепловой ишемии. Традиционная статическая холодовая консервация не позволяет подготовить печеночные трансплантаты от ДРК. Эта проблема диктует необходимость использования в предтрансплантационном периоде перфузионных технологий, которые способны поддерживать адекватный пульсирующий приток консервирующего раствора с добавлением питательных веществ, цитопротекторов и т. д. [72].

На сегодняшний день по температуре используемого перфузата различают три основных типа технологий: нормотермическая перфузия (37 °С); гипотермическая перфузия (0–4 °С); субнормотермическая (до 20 °С). Сравнительная характеристика этих технологий представлена в таблице.

Идея нормотермической перфузии заключается в доставке адекватного количества O₂ в ишемизированные ткани, при этом не повреждая сосудистый эндотелий и предупреждая развитие инфекции.

С применением аппаратных методик должен решиться основной вопрос – возможность длительного хранения органа на этапе консервации, так как только таким образом возможно решить проблемы логистики.

Butler et al. продемонстрировали возможности нормотермической перфузии печени с помощью аутологичной крови и питательных веществ для адекватного хранения на протяжении 72 часов [73].

Таблица

**Сравнительная характеристика наиболее изученных методик
нормо- и гипотермической аппаратной перфузии [72]**

Параметры сравнения	Нормотермическая перфузия	Гипотермическая перфузия
Механизм протекции	Поддержание энергетического баланса, необходимого для пролонгирования адекватного метаболизма гепатоцитов	Поддержание транспорта электронов дыхательной цепи в митохондриях для поддержания процессов окисления и фосфорилирования
Состав раствора	Кровь + энергетические субстраты	Коллоидные растворы с низким содержанием калия
Режим перфузии	Двойная перфузия: через артерию (давление 90–100 мм рт. ст.) и портальную вену (давление 7–10 мм рт. ст.)	Двойная перфузия: через артерию (давление 20–30 мм рт. ст.) и портальную вену (давление 3–4 мм рт. ст.)
Преимущества	Возможность оценки жизнеспособности печени во время консервации. Более длительное изолированное поддержание жизнеспособности трансплантата. Стабилизация функции эндотелия	Способность восстанавливать функциональное состояние гепатоцитов и ЕС в нефизиологических условиях, до полноценной реперфузии
Недостатки	Трудности применения в мультиорганном донорстве, т. к. необходимо начинать перфузию сразу после остановки сердца	Резкое ограничение в сроках использования

Группа голландских исследователей из Гронингена опубликовали результаты использования аппарата нормотермической перфузии Liver Assist R (Organ Assist, Groningen, The Netherlands) [74].

В исследовании использовалось 4 трансплантата от DCD-доноров. В результате проведенного исследования был сделан важный вывод о возможности поддержания жизнеспособности печеночных трансплантатов от DCD. Применение аппаратной техники позволяет сделать важный вывод о жизнеспособности печени по продукции желчи и ее биохимическому составу [74]. Это исследование стало первым успешным применением нормотермической аппаратной перфузии с 1967 года, когда опыты группы под руководством Т. Starzl увенчались неудачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ показывает, что ИРП играет роль сдерживающего фактора в расширении донорского пула, а современный арсенал методов профилактики и лечения позволяет в определенной степени нивелировать негативное влияние ИРП.

Результаты трансплантаций печени от ДРК остаются неудовлетворительными, и это свидетельствует о необходимости применения многоуровневой стратегии в профилактике и лечении ИРП, включающей в себя: хирургические методики реперфузии, фармакологическую защиту и перспективное направление – аппаратную нормотермическую перфузию.

Говоря о последнем методе, необходимо отметить, что на сегодняшний день требуются рандо-

минированные клинические исследования. Особое внимание следует уделить актуальности концепции DRI, так как она во многом является основополагающей моделью прогнозирования успеха трансплантации печени от ДРК. Существующие на сегодняшний день концепции DRI Fengetal и Евротрансплант должны стать основой для формирования отечественной модели оценки ДРК с последующим созданием руководящих принципов по ведению доноров с расширенными критериями при трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. US Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network, <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/>(2012).
2. Farmer D.G., Amersi F., Kupiec-Weglinski J.W. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplant Review*. 2000; 14: 106.
3. Fondevila C., Busuttill R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Hepatic ischemia/reperfusion injury – a fresh look. *Experimental Molecular Pathology*. 2003; 74: 86.
4. Gao W., Bentley R.C., Madden J.F. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. *Hepatology*. 1998; 27: 1652.
5. Lentsch A. B., Kato A., Yoshidome H., McMasters K.M. & Edwards M.J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32: 169–173.
6. Pannen B.H. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94: 1448–1457.
7. Serracino-Ingloft F., Virlos I.T., Habib N.A. Differential nitric oxide synthase expression during hepatic ische-

- mia-reperfusion. *American Journal of Surgery*. 2003; 185: 589–595.
8. *Scommotau S., Uhlmann D., Loffler B.M.* Involvement of endothelin/nitric oxide balance in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Langenbecks Archive Surgery*. 1999; 384: 65–70.
 9. *Uhlmann D., Armann B., Gaebel G.* Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischemia/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2003; 7: 331–339.
 10. *Jaeschke H.* Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15: 718–724.
 11. *Zwacka R.M., Zhou W., Zhang Y.* Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation. *Nature Medicine*. 1998; 4: 698–704.
 12. *Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S.* Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2001; 33: 902–914.
 13. *Upadhyia A.G., Harvey R.P., Howard T.K.* Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology*. 1997; 26: 922–928.
 14. *Jaeschke H.* Molecular mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 284: 15–26.
 15. *Fan C., Zwacka R.M., Engelhardt J.F.* Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver *Journal of Molecular Medicine*. 1999; 77: 577–592.
 16. *Pober J.S.* Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *PathologieBiologie*. 1998; 46: 159–163.
 17. *Shibuya H., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S.* Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology*. 1997; 26: 113–120.
 18. *Shito M., Wakabayashi G., Ueda M.* Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation*. 1997; 63: 143–148.
 19. *Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka.* The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 651–663.
 20. Workgroup on Expanded Criteria Organs for Liver Transplantation, New York State Department of Health Workgroup, 2005.
 21. *Francçois Durand, John F. Renz, Barbara Alkofer, Patrizia Burra, Pierre-Alain Clavien, Robert J. Porte, Richard B. Freeman and Jacques Belghiti.* Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation, 2008.
 22. *Busquets J., Xiol X., Figueras J., Jaurrieta E., Torras J., Ramos E.* The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001; 71: 1765–1771.
 23. *Popper H.* Aging and the liver. *Progress in Liver Diseases*. 1986; 8: 659–683.
 24. *Jimenez R.C., Moreno G.E., Colina R.F., Palma C.F., Loinaz S.C., Rodriguez G.F.* Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999; 68: 572–575.
 25. *Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., Imagawa D., Shackleton C., Martin P., Busuttil R.W.* Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995; 60: 790–794.
 26. *Adam R., Astarcioglu I., Azoulay D., Chiche L., Bao Y.M., Castaing D., Bismuth H.* Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Procurement*. 1993; 25: 1556–1557.
 27. *Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall M.D., Pirsch J.D., Hoffmann R.M.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807–813.
 28. *Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R.* Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296–301.
 29. *Verran D., Kusyk T., Painter D., Fisher J., Koorey D., Strasser S.* Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 500–505.
 30. *Urena M.A., Ruiz-Delgado F.C., Gonzalez E.M., Seguro C.L., Romero C.J., Garcia I.G.* Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 3288–3291.
 31. *Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S., Cubukcu O., Guy S.R., Schwartz M.E.* Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997; 64: 248–251.
 32. *McCormack L., Petrowsky H., Jochum W., Mullhaupt B., Weber M., Clavien P.A.* Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Annals of Surgery*. 2007; 246: 940–946; 946–948.
 33. *Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A.* The biopsied donor liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplantation*. 2010; 16: 874–884.
 34. *Takeda Y., Arii S., Kaido T., Niwano M., Moriga T., Mori A.* Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. *Transplantation*. 1999; 67: 820–828.
 35. *Selzner M., Rüdiger H.A., Sindram D., Madden J., Clavien P-A.* Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000; 32: 1280–1288.
 36. *Loinaz C., Gonzalez E.M.* Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47: 256–263.
 37. *Canelo R., Braun F., Sattler B., Klinge B., Lorf T., Ramadori G.* Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant Procurement*. 1999; 31: 414–415.
 38. *Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зимица Л.Н., Новрузбеков М.С., Минина М.Г.* Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 12 (1): 41–49.

39. Casavilla A., Ramirez C., Shapiro R., Nghiem D., Miracle K., Bronsther O. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59: 197–203.
40. Suarez F., Otero A., Solla M., Arnal F., Lorenzo M.J., Marini M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008; 85: 9–14.
41. Deshpande R., Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *Journal of Hepatology*. 2006; 45: 499–503.
42. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W., Melendez H.V., O'Grady J., Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Annals of Surgery*. 2005; 242: 732–738.
43. Mateo R., Cho Y., Stapfer M. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 791–796.
44. Fujita S., Mizuno S., Fujikawa T. Liver transplantation from donation after cardiac death: A single center experience. *Transplantation*. 2007; 84: 46–49.
45. Seehofer D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013: 253–254.
46. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 783–790.
47. Braata A.E., Bloka J. J., Putterb H., Adamc R., Burroughsd A. K., Rahmele A. O., Portef R. J., Rogiersg X., Ringersa J. The European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI: *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2012.
48. Moreno C., Sabate A., Figueras J. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transplantation*. 2006; 12: 1607.
49. Sankary H.N., McChesney L., Frye E., Cohn S., Foster P., Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 63.
50. Massarollo P.C., Mies S., Raia S. Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 2883.
51. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296.
52. Platz K.P., Mueller A.R., Schafer C., Jahns S., Guckelberger O., Neuhaus P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1997; 29: 3458.
53. Kniepeiss D., Iberer F., Grasser B., Schaffellner S., Stadlbauer V., Tscheliessnigg K.H. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant International*. 2003; 16: 730.
54. Daniela K., Michael Z., Florian I. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004; 18: 638.
55. Heidenhain C., Heise M., Jonas S. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation – a randomized clinical trial. *Transplant International*. 2006; 19: 738.
56. Brockmann J.G., August C., Wolters H.H. Sequence of reperfusion influences ischemia/reperfusion injury and primary graft function following porcine liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005; 11: 1214.
57. Schemmer P., Nickkholgh A., Hinz U. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Procurement*. 2007; 39: 529.
58. Prats N., Sans M., Piquete J.M. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001; 33: 100–113.
59. Hardy K.J., McClure D.N., Subwongcharoen S. Ischemic preconditioning of the liver: a preliminary study. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1996; 66: 707–710.
60. Щерба А.Е., Коротков С.В., Минов А.Ф., Слободин Ю.В., Савчук М.М., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 13 (1): 39–44.
61. Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., El-Shabrawi A., Quehenberger F., Hauser H. Antioxidant treatment during liver resection for alleviation of ischemia – reperfusion injury. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 777–782.
62. Kim Y.I., Fujita S., Hwang Y.J., Chun J.M., Song K.E., Chun B.Y. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 2055–2060.
63. Sugawara Y., Kubota K., Ogura T., Esumi H., Inoue K., Takayama T. Protective effect of prostaglandin E1 against ischemia/reperfusion-induced liver injury: results of a prospective, randomized study in cirrhotic patients undergoing subsegmentectomy. *Journal of Hepatology*. 1998; 29: 969–976.
64. Orii R., Sugawara Y., Hayashida M., Yamada Y., Chang K., Takayama T. Effects of amrinone on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85: 389–395.

65. Shirabe K., Takenaka K., Yamamoto K., Kitamura M., Itasaka H., Matsumata T. The role of prostanoid in hepatic damage during hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 596–601.
66. Zhai Y., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate – Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 1563–1569.
67. Busuttil R.W., Lipshutz G.S., Kupiec-Weglinski J.W., Ponthieux S., Gjertsona D.W., Cheadle C., Watkins T., Ehrlich E., Katz E., Squiers E.C., Rabb H., Hemmerliche S. rPSGL-Ig for Improvement of Early Liver Allograft Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Phase II Study. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 786–797.
68. Sebastian Pratschke. Protocol TOP-Study (tacrolimus organ perfusion): a prospective randomized multicenter trial to reduce ischemia reperfusion injury in transplantation of marginal liver grafts with an ex vivo tacrolimus perfusion. *Transplantation Research*. 2013, 2: 3.
69. Straatsburg I.H., Abrahamse S.L., Song S.W., Hartman R.J., Van Gulik T.M. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002; 74: 458–464.
70. Chazouilleres O., Calmus Y., Vaubourdoles M., Ballet F. Preservation induced liver injury. Clinical aspects, mechanisms and therapeutic approaches. *Journal of Hepatology*. 1993; 18: 123–134.
71. Upadhy G.A., Strasberg S.M. Glutathione, lactobionate, and histidine: Cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology*. 2000; 31: 1115–1122.
72. Monbaliu D., Brassil J. Machine perfusion of the liver: Past, present and future. *Current Opinion Organ Transplantation*. 2010; 15: 160–166.
73. Butler A.J., Rees M.A., Wight D.G. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002; 77: 1212–1218.
74. S. op den Dries. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2013.
5. Lentsch A. B., Kato A., Yoshidome H., McMasters K.M. & Edwards M.J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32: 169–173.
6. Pannen B.H. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94: 1448–1457.
7. Serracino-Inglott F., Virlos I.T., Habib N.A. Differential nitric oxide synthase expression during hepatic ischemia-reperfusion. *American Journal of Surgery*. 2003; 185: 589–595.
8. Scommotau S., Uhlmann D., Loffler B.M. Involvement of endothelin/nitric oxide balance in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Langenbecks Archive Surgery*. 1999; 384: 65–70.
9. Uhlmann D., Armann B., Gaebel G. Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischemia/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2003; 7: 331–339.
10. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15: 718–724.
11. Zwacka R.M., Zhou W., Zhang Y. Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation. *Nature Medicine*. 1998; 4: 698–704.
12. Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S. Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2001; 33: 902–914.
13. Upadhy A.G., Harvey R.P., Howard T.K. Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology*. 1997; 26: 922–928.
14. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 284: 15–26.
15. Fan C., Zwacka R.M., Engelhardt J.F. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver *Journal of Molecular Medicine*. 1999; 77: 577–592.
16. Pober J.S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *PathologieBiologie*. 1998; 46: 159–163.
17. Shibuya H., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S. Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology*. 1997; 26: 113–120.
18. Shito M., Wakabayashi G., Ueda M. Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation*. 1997; 63: 143–148.
19. Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka. The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 651–663.
20. Workgroup on Expanded Criteria Organs for Liver Transplantation, New York State Department of Health Workgroup, 2005.

REFERENCES

1. US Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network, [http://optn.transplant.hrsa.gov/data/\(2012\)](http://optn.transplant.hrsa.gov/data/(2012)).
2. Farmer D.G., Amersi F., Kupiec-Weglinski J.W. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplant Review*. 2000; 14: 106.
3. Fondevila C., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Hepatic ischemia/reperfusion injury – a fresh look. *Experimental and Molecular Pathology*. 2003; 74: 86.
4. Gao W., Bentley R.C., Madden J.F. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preserva-

21. Franc ois Durand, John F. Renz, Barbara Alkofer, Patrizia Burra, Pierre-Alain Clavien, Robert J. Porte, Richard B. Freeman and Jacques Belghiti. Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation, 2008.
22. Busquets J., Xiol X., Figueras J., Jaurrieta E., Torras J., Ramos E. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001; 71: 1765–1771.
23. Popper H. Aging and the liver. *Progress in Liver Diseases*. 1986; 8: 659–683.
24. Jimenez R.C., Moreno G.E., Colina R.F., Palma C.F., Loinaz S.C., Rodriguez G.F. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999; 68: 572–575.
25. Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., Imagawa D., Shackleton C., Martin P., Busuttil R.W. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995; 60: 790–794.
26. Adam R., Astarcioglu I., Azoulay D., Chiche L., Bao Y.M., Castaing D., Bismuth H. Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Procurement*. 1993; 25: 1556–1557.
27. Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall M.D., Pirsch J.D., Hoffmann R.M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807–813.
28. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296–301.
29. Verran D., Kusyk T., Painter D., Fisher J., Koorey D., Strasser S. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 500–505.
30. Urena M.A., Ruiz-Delgado F.C., Gonzalez E.M., Seguro C.L., Romero C.J., Garcia I.G. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 3288–3291.
31. Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S., Cubukcu O., Guy S.R., Schwartz M.E. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997; 64: 248–251.
32. McCormack L., Petrowsky H., Jochum W., Mullhaupt B., Weber M., Clavien P.A. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Annals of Surgery*. 2007; 246: 940–946; 946–948.
33. Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A. The biopsied donor liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplantation*. 2010; 16: 874–884.
34. Takeda Y., Arai S., Kaido T., Niwano M., Moriga T., Mori A. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. *Transplantation*. 1999; 67: 820–828.
35. Selzner M., R udiger H.A., Sindram D., Madden J., Clavien P-A. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000; 32: 1280–1288.
36. Loinaz C., Gonzalez E.M. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47: 256–263.
37. Canelo R., Braun F., Sattler B., Klinge B., Lorf T., Ramadori G. Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant Procurement*. 1999; 31: 414–415.
38. Hubutia M.S., Gulyaev V.A., Zimina L.N., Novrusbekov M.S., Minina M.G. Comprehensive assessment of the liver after laparotomy in multiorgan donor. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 12 (1): 41–49 (in rus).
39. Casavilla A., Ramirez C., Shapiro R., Nghiem D., Miracle K., Bronsther O. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59: 197–203.
40. Suarez F., Otero A., Solla M., Arnal F., Lorenzo M.J., Marini M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008; 85: 9–14.
41. Deshpande R., Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *Journal of Hepatology*. 2006; 45: 499–503.
42. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W., Melendez H.V., O'Grady J., Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Annals of Surgery*. 2005; 242: 732–738.
43. Mateo R., Cho Y., Stapfer M. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 791–796.
44. Fujita S., Mizuno S., Fujikawa T. Liver transplantation from donation after cardiac death: A single center experience. *Transplantation*. 2007; 84: 46–49.
45. Seehofer D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013: 253–254.
46. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 783–790.
47. Braata A.E., Bloka J. J., Putterb H., Adamc R., Burroughsd A. K., Rahmele A. O., Portef R. J., Rogiersg X., Ringersa J. The European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI: *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2012.
48. Moreno C., Sabate A., Figueras J. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transplantation*. 2006; 12: 1607.
49. Sankary H.N., McChesney L., Frye E., Cohn S., Foster P., Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic

- biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 63.
50. Massarollo P.C., Mies S., Raia S. Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 2883.
51. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296.
52. Platz K.P., Mueller A.R., Schafer C., Jahns S., Guckelberger O., Neuhaus P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1997; 29: 3458.
53. Kniepeiss D., Iberer F., Grasser B., Schaffellner S., Stadlbauer V., Tscheliessnigg K.H. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant International*. 2003; 16: 730.
54. Daniela K., Michael Z., Florian I. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004; 18: 638.
55. Heidenhain C., Heise M., Jonas S. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation – a randomized clinical trial. *Transplant International*. 2006; 19: 738.
56. Brockmann J.G., August C., Wolters H.H. Sequence of reperfusion influences ischemia/reperfusion injury and primary graft function following porcine liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005; 11: 1214.
57. Schemmer P., Nickkholgh A., Hinz U. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Procurement*. 2007; 39: 529.
58. Prats N., Sans M., Piqure J.M. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001; 33: 100–113.
59. Hardy K.J., McClure D.N., Subwongcharoen S. Ischemic preconditioning of the liver: a preliminary study. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1996; 66: 707–710.
60. Shcherba A.E., Korotkov S.V., Minov A.F., Slobodin Y.V., Savchuk M.M., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; 13 (1): 39–44 (in rus).
61. Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., El-Shabrawi A., Quehenberger F., Hauser H. Antioxidant treatment during liver resection for alleviation of ischemia – reperfusion injury. *Hepato-gastroenterology*. 1998; 45: 777–782.
62. Kim Y.I., Fujita S., Hwang Y.J., Chun J.M., Song K.E., Chun B.Y. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepato-gastroenterology*. 2007; 54: 2055–2060.
63. Sugawara Y., Kubota K., Ogura T., Esumi H., Inoue K., Takayama T. Protective effect of prostaglandin E1 against ischemia/reperfusion-induced liver injury: results of a prospective, randomized study in cirrhotic patients undergoing subsegmentectomy. *Journal of Hepatology*. 1998; 29: 969–976.
64. Orie R., Sugawara Y., Hayashida M., Yamada Y., Chang K., Takayama T. Effects of amrinone on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85: 389–395.
65. Shirabe K., Takenaka K., Yamamoto K., Kitamura M., Itasaka H., Matsumata T. The role of prostanoic acid in hepatic damage during hepatectomy. *Hepato-gastroenterology*. 1996; 43: 596–601.
66. Zhai Y., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate – Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 1563–1569.
67. Busuttil R.W., Lipshutz G.S., Kupiec-Weglinski J.W., Ponthieux S., Gjertson D.W., Cheadle C., Watkins T., Ehrlich E., Katz E., Squiers E.C., Rabb H., Hemmeriche S. rPSGL-Ig for Improvement of Early Liver Allograft Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Phase II Study. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 786–797.
68. Sebastian Pratschke. Protocol TOP-Study (tacrolimus organ perfusion): a prospective randomized multicenter trial to reduce ischemia reperfusion injury in transplantation of marginal liver grafts with an ex vivo tacrolimus perfusion. *Transplantation Research*. 2013; 2: 3.
69. Straatsburg I.H., Abrahamse S.L., Song S.W., Hartman R.J., Van Gulik T.M. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002; 74: 458–464.
70. Chazouilleres O., Calmus Y., Vaubourdolle M., Ballet F. Preservation induced liver injury. Clinical aspects, mechanisms and therapeutic approaches. *Journal of Hepatology*. 1993; 18: 123–134.
71. Upadhyaya G.A., Strasberg S.M. Glutathione, lactobionate, and histidine: Cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology*. 2000; 31: 1115–1122.
72. Monbaliu D., Brassil J. Machine perfusion of the liver: Past, present and future. *Current Opinion Organ Transplantation*. 2010; 15: 160–166.
73. Butler A.J., Rees M.A., Wight D.G. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002; 77: 1212–1218.
74. S. op den Dries. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2013.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ЛЮДМИЛУ ВЯЧЕСЛАВОВНУ БЕЛЕЦКУЮ

16 июля 2013 года отмечает свой юбилей главный научный сотрудник ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Людмила Вячеславовна Белецкая.

Людмила Вячеславовна, коренная москвичка, родилась в семье видного ученого-патологоанатома профессора Вячеслава Константиновича Белецкого. В годы войны Людмила Вячеславовна пережила эвакуацию, работала на лесозаготовках. Вернувшись в Москву, в 1947 г. блестяще окончила 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова и, несмотря на послевоенную разруху и голод, поступила в аспирантуру во Всесоюзный химико-фармацевтический институт, где занималась исследованием противоопухолевых препаратов и защитила кандидатскую диссертацию «Действие антимиотических ядов на опухолевые клетки». С 1952-го по 1982 гг. Людмила Вячеславовна работала в Институте эпидемиологии и микробиологии АМН СССР им. Гамалеи и прошла путь от младшего научного сотрудника до профессора. В эти годы Людмилой Вячеславовной было сделано открытие нового белка эпителиальной ткани, который впоследствии оказался представителем целого семейства белков-цитокератинов. Однако основной областью научных интересов Людмилы Вячеславовны являлось изучение этиологии и патогенеза ревматизма. В тесном сотрудничестве с выдающимися патологами и иммунологами того времени (среди которых И.М. Лямперт, А.Я. Фриденштейн, Б.Д. Брондз) Людмила Вячеславовна внесла существенный вклад в изучение этой патологии. В 1970 году она защитила докторскую диссертацию «Экспериментальные патологические процессы, вызванные у животных введением стрептококка группы А и его компонентов (к проблеме патогенеза ревматизма)». По результатам работы в 1978 году была издана монография «Экспериментальная стрептококковая инфекция (основные итоги и перспективы исследования)», которая не утратила актуальности до настоящего времени.

Огромный вклад внесен профессором Белецкой Л.В. в изучение аутоиммунных пузырных дерматозов. Ею разработаны уникальные способы диагностики, прогнозирования течения, а также прогнозирования возможности изменения клинической формы пузырчатки. Совместно с клиницистами издано руководство по дерматологии, которое получило широкое признание среди практикующих врачей в России и странах ближнего зарубежья.

Профессор Белецкая Л.В. является пионером внедрения метода флюоресцирующих антител в Советском Союзе. Ее монография, посвященная данной проблеме, стала классическим руководством для иммуноморфологов нашей страны.

С 1982 г. Людмила Вячеславовна Белецкая работает в Институте трансплантологии и искусственных органов, где все эти годы занимается изучением иммунопатологических процессов у пациентов с пересаженными органами. В России она по праву считается основоположником иммуноморфологических исследований в трансплантологии. Исследования Людмилы Вячеславовны в области иммунологии отторжения пересаженных органов внесли существенный вклад в теорию и практику трансплантации органов. Работы Людмилы Вячеславовны по гуморальному отторжению аллотрансплантата сердца, опубликованные в 90-е годы XX века, были пионерскими не только в нашей стране, они стали фундаментом исследований, которые широко ведутся в данном направлении в XXI веке.

В 2000 г. был издан уникальный атлас «Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии», который стал настольной книгой для любого начинающего специалиста-иммуноморфолога. В 2011 г. Российская академия естествознания отметила данную работу как лучшее учебно-методическое пособие в отрасли.

Людмила Вячеславовна – автор более 250 публикаций, целого ряда монографий, глав в руководствах. Под ее началом было защищено 3 докторских, 14 кандидатских диссертаций. Она имеет 6 авторских свидетельств и патентов на изобретение. Ученики профессора Белецкой в настоящее время занимают ведущие должности во многих медицинских научных центрах России и стран ближнего зарубежья.

Людмила Вячеславовна является уникальной творческой личностью, которая отличается неистощимым исследовательским темпераментом, феноменальной научной интуицией и незаурядной работоспособностью. Это настоящий Ученый и Учитель с большой буквы. Каждый, кто соприкасается с ней на работе и в жизни, ощущает ее неподдельную доброжелательность и высокую человеческую культуру.

Коллеги, ученики, коллектив ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» поздравляют Людмилу Вячеславовну с юбилеем и желают ей здоровья, творческих успехов и долгих лет жизни.



ПОЗДРАВЛЯЕМ МОИСЕЯ ЛЬВОВИЧА СЕМЕНОВСКОГО

12 июля исполнилось 85 лет заведующему кардиохирургическим отделением № 1, лауреату премии Совета Министров СССР, Государственной премии РФ, премии Правительства РФ, Заслуженному деятелю науки РФ, заслуженному врачу РФ, профессору, доктору медицинских наук М.Л. Семеновскому.

Моисей Львович Семеновский родился в 1928 году в г. Ташкенте в семье служащих. Среднюю школу окончил в Якутске и поступил в Ташкентский политехнический институт, где проучился 2 года. С 1948 года Моисей Львович связал свою судьбу с медициной, когда поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт имени И.П. Павлова. После окончания института работал 3 года в Чимкенте по распределению. В 1957 году поступил в аспирантуру по хирургии в Московский институт усовершенствования врачей. В это же время прошел специализацию по торакальной хирургии на кафедре профессора Осипова Б.К. и по окончании аспирантуры защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Селективная ангиопульмонография при заболеваниях легких». С 1961 года работал научным сотрудником отделения приобретенных пороков сердца в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. академика А.Н. Бакулева. Под руководством академика Владимира Ивановича Бураковского и Григория Иосифовича Цукермана защитил докторскую диссертацию: «Хирургия пороков аортального клапана».

В 1981 году академик В.И. Шумаков пригласил М.Л. Семеновского на работу в НИИ трансплантологии и искусственных органов для создания отделения сердечной хирургии, как базы для последующей трансплантации сердца. После многолетней и тщательной подготовки в 1987 году академиком В.И. Шумаковым на базе отделения, возглавляемого профессором М.Л. Семеновским, была выполнена первая в России успешная трансплантация сердца.

Под руководством и при непосредственном участии М.Л. Семеновского были разработаны такие основополагающие проблемы кардиохирургии, как защита миокарда при операциях на открытом сердце, основы трансплантации сердца, хирургии аневризмы восходящей аорты, нашедшие отражение в хирургической практике руководимого им отделения и других кардиохирургических центров страны.

Являясь одним из ведущих кардиохирургов России, профессор М.Л. Семеновский впервые в России разработал и внедрил в клиническую практику гибридные операции у больных с сочетанной патологией сердца, обосновал хирургические подходы к коррекции пороков трикуспидального клапана с использованием отечественных биологических искусственных клапанов сердца.

В последние годы новаторские идеи М.Л. Семеновского были внесены в разработку проблемы многоклапанного протезирования, повторных операций на сердце и операций при инфекционном эндокардите. Он явился идейным вдохновителем создания нового современного искусственного клапана сердца «МедИнж» и его супрааннулярной модели. Клинические результаты имплантации этих протезов, представленные им на отечественных и зарубежных форумах, привели к международному признанию нового отечественного искусственного клапана сердца.

Под его руководством и при непосредственном участии были разработаны и внедрены в клиническую практику новые отечественные модели биологических искусственных клапанов сердца, которые широко используются в настоящее время.

Новаторские идеи М.Л. Семеновского в разработке проблем коррекции пороков сердца у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и реципиентов почечного трансплантата, а также пациентов с пороками сердца и сниженной систолической функцией левого желудочка позволили спасти жизни десяткам и сотням людей.

По инициативе профессора М.Л. Семеновского и под его руководством разработана и внедрена в клиническую практику операция супракоронарного протезирования восходящей аорты с сохранением аортального клапана, которая в настоящее время с успехом применяется во многих кардиохирургических центрах России.

М.Л. Семеновский – автор более 200 научных работ в отечественной и зарубежной печати, соавтор 2 монографий. Под руководством М.Л. Семеновского защищены 5 докторских и более 20 кандидатских диссертаций. Моисей Львович создал школу кардиохирургии, а десятки кардиохирургов, воспитанных и обученных им, в настоящее время возглавляют различные кардиохирургические центры России и стран СНГ.

Заведующий отделением, профессор Моисей Львович Семеновский ведет активную хирургическую и научную деятельность. Тысячи оперированных им пациентов вернулись к активной трудовой и социальной деятельности.

Коллеги, ученики, коллектив ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» поздравляют Моисея Львовича с юбилеем и желают ему здоровья, творческих успехов и долгих лет жизни.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (2 экземпляра, через 2 интервала, Times New Roman), а также в виде идентичного файла на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл в формате Word). Автор должен проверить электронную версию направленных материалов на вирусы и закрепить факт проверки сопроводительным письмом с подписью или на диске.

Статья должна иметь направление учреждения и в случае публикации исследований на экспериментальных животных – разрешение Этического комитета.

Схема построения статьи

Титульная страница на русском и английском языках включает:

- заглавие статьи;
- фамилию и инициалы автора(ов);
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел и др.), указание ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя подразделения, название учреждения(ий), из которого вышла работа, с указанием ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя;
- сведения об авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы;
- для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием адреса (с почтовым индексом), телефона, факса, e-mail;
- подписи всех авторов.

ПРИМЕРЫ

Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анатомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.^{1,4}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик) ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

³ Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутя), Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Сведения об авторах

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация.

Гвоздик Владимир Витальевич – к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением, ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация.

Лотов Алексей Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцык) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутя), Москва, Российская Федерация.

Мойсюк Ян Геннадьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич
Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Телефон: 8(495) 190-35-62
E-mail: livertranspl@mail.ru

Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary structure management after liver transplantation: first experience

Kornilov M.N.¹, Gvozdk V.V.², Lotov A.N.³, Moysyuk Y.G.^{1,4}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdk). Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

³ Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Information about the authors

Kornilov Maxim Nikolaevich – cand. of med. sci., surgeon, Liver and Kidney transplantation division (Head – professor Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

Gvozdk Vladimir Vitalyevich – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation.

Lotov Alexey Nikolaevich – doct. of med. sci., Leading research fellow, Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation.

Moysyuk Yan Gennadievich – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), professor of Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Kornilov Maxim Nikolaevich

Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1. Tel. 8(495)190-35-62
E-mail: livertranspl@mail.ru

Оригинальная статья включает следующие разделы:

- Введение.
- Материал и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение.
- Список литературы.

Обзорная статья должна содержать анализ литературы, критически осмысленный автором, с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Ссылки на работы других авторов обозначаются порядковой цифрой в квадратных скобках и **в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте.**

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

К статье должен быть приложен **реферат** на русском и английском языках (200–250 слов). В реферате следует представить наиболее существенные фактические данные проведенных исследований, обработанные статистическими методами.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p < \dots$, специфичность, соответственно, ...% и ...%, $p > \dots$ ».

Материал (**в реферате**) должен быть рубрифицирован на следующие разделы: **цель, материал и методы, результаты, заключение.**

В конце реферата должны быть приведены **ключевые слова** на русском и английском языках.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры.

ПРИМЕРЫ

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве средства предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца.

Материалы и методы. 17 реципиентам (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте 16–66 ($40,1 \pm 4,2$) лет выполнена двухэтапная трансплантация сердца с использованием периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Во всех случаях использовали канюлюющим открытым хирургическим способом из бедренного доступа. Для забора венозной крови использовали венозную канюлю (21–25 Fr), для возврата крови – артериальную канюлю (15–19 Fr), для селективной перфузии нижней конечности использовали отдельную артериальную канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F.

Результаты. Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) перед трансплантацией сердца составила 81 ± 17 ч. Обеспечивали объемную скорость экстракорпорального кровотока $4,8 \pm 0,6$ л/мин, или $2,63 \pm 0,04$ л/мин/м², газоток $4,8 \pm 0,6$ л/мин, FiO_2 $0,86 \pm 0,07$. У 13 пациентов (76,5%) применение ВА ЭКМО было продолжено в послеоперационном периоде в течение $4,3 \pm 0,5$ суток, на $6,7 \pm 0,8$ сутки они были переведены из ОРИТ и в последующем выписаны из стационара на $32,3 \pm 4,6$ сутки после трансплантации сердца. 4 (23,5%) пациента умерли, в том числе 3 – на фоне послеоперационного применения ВА ЭКМО. Причинами летального исхода в 3 случаях были сепсис и полиорганная недостаточность, в одном случае – внезапная остановка сердечной деятельности.

Заключение. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является перспективным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у реципиентов с жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности.

Ключевые слова: трансплантация сердца, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ABSTRACT

Aim of our clinical study was evaluation own initial experience of high-urgency ortotopic heart transplantation (OHT) in recipients, who were bridged on peripheral Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO).

Materials and methods. In this study was included 17 patients (14/3 M/F, age 16–66 (40.1 ± 4.2 yrs)) who underwent OHT while on peripheral ECMO support. In all cases we used peripheral surgical cannulation technique via femoral vessels – arterial cannula 15–19 Fr, venous cannula – 21–25 Fr, arterial cannula or vascular catheter 8–10 Fr for antegrade leg's perfusion.

Results. Duration Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation before OHT was 81 ± 17 h. VA ECMO support was blood flow 4.8 ± 0.6 l/min or 2.63 ± 0.04 l/min/m², gas flow 4.8 ± 0.6 l/min, FiO_2 0.86 ± 0.07 . Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation support was continued in «protective mode» (blood flow 1.9 ± 0.2 l/min) 4.3 ± 0.5 days after OHT.

Thirteen patients (76.4%) were weaned from VA ECMO successfully and survived to be discharged. ICU and hospital LOS after orthotopic heart transplantation was respectively 6.7 ± 0.8 and 32.3 ± 4.6 days in group of survived patients. The reasons of a lethal outcome ($n = 4$, 23.5%) were sepsis and multiorgan failure ($n = 3$), sudden cardiac arrest ($n = 1$).

Conclusion. Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation is a favorable short-term method of circulatory support in patients who needed in high-urgency heart transplantation.

Key words: heart transplantation, Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

Список литературы представляется на отдельной странице в двух вариантах. В первом цитируемая литература указывается на языке издания, из которого приводится ссылка (на русском и английском языках). Во втором варианте (под заглавием References) статьи на русском языке должны содержать **английский перевод** фамилий авторов и заглавия. Фамилии авторов статей представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. **На сайте <http://www.translit.ru/> нужно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу**, используя системы транслитерации. *Перевод можно сделать с помощью программы Переводчик Google.* Название цитируемого российского журнала должно быть написано в романском алфавите курсивом, например: *Хирургия*. 2010; 7: 26–31, перевод *Khirurgia*. 2010; 7: 26–31. Далее в скобках (in rus). Англоязычные источники приводятся на языке источника цитирования. Нумерация статей в обоих вариантах сохраняется.

Ссылки на статьи располагаются **не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования.**

В ссылке на статью должны быть приведены все авторы.

Указывать полные выходные данные журнала (год, том, номер) и страницы статьи (2012; 10 (4): 55–65).

ПРИМЕРЫ

Статьи

1. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 12 (4): 11–16.
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 12 (4): 11–16.

Книги

2. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2009; 2: 44–50.
Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. Transplantologija. 2009; 2: 44–50.

Диссертации

3. Орлова О.В. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неангиогенеза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сер-

дечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 84 с.

Orlova O.V. Role of markers of inflammation, trombosis, neo-angiogenesis and apoptosis in prognostication of vasculopatia of transplanted heart: dis. ... doct. med. nauk. М., 2009. 84 p.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставке в списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Требования к иллюстрациям

Иллюстрации должны быть представлены в 2 экземплярах в виде фотоотпечатков, рисунков, таблиц или в электронном виде

(формат JPEG или TIF с разрешением 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб.

На оборотной стороне каждого рисунка помечается верх, ставится его номер, фамилия автора и название статьи (карандашом).

Авторские обозначения на рисунках (стрелки, цифры, указатели и пр.) должны быть представлены В ОТДЕЛЬНОМ ФАЙЛЕ (*.jpg, *.doc или *.ppt). Оригиналы представляются БЕЗ АВТОРСКИХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

Подписи к рисункам представляются на отдельном листе. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Каждая таблица должна быть представлена на отдельном листе, таблица не должна дублировать данные, приведенные в тексте.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,

«Вестник трансплантологии и искусственных органов»

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Guidelines for authors

The data of submitted papers must be original, unpublished and sent never before to any other edition.

The authors will be asked to include 2 complete sets of the manuscript (with full page photo copies) and to supply a Word file of the manuscript on 3.5" disk, CD or e-mail attachment. All files have to be checked for viruses, which should be confirmed by signed cover letter or floppy disk.

The article must be supplied with recommendation of the appropriate office.

Structure of the article:

The title page should include:

- initials and the names of all authors;
- the title of the article;
- the name and location of the department or institution where the work was performed (including the name of the chief);
- the corresponding author's full name, postal address, phone and fax number, and e-mail address;
- department and position of all authors, their contact requisites;
- signatures of all authors.

Original paper should include the following sections:

- Introduction.
- Materials and methods.
- Results.
- Discussion.
- Conclusion.
- References.

Reviews should include the analyzes of the current medical literature for the last 5 years with critical assessment of analyzed data and original illustrations of the author.

Case reports should be well illustrated (reflecting the fact of the matter) and should include discussion of the problem using data of the literature.

References in the text should be figured in square brackets and should be printed in order of citation and not in alphabetical order.

Units of measure should be given in the article as SI units.

Articles must include an **abstract** in both Russian and English languages (200–250 words). Abstract should include the most relevant statistically treated data of recent studies. Instead of phrases like: «The comparative analysis of sensitivity and specificity of sonography and CT in diagnostics was performed», one should use phrases like: «The sensitivity and specificity of sonography was ...% and ...% respectively, meanwhile the sensitivity and specificity of CT ...% and ...% respectively».

A list of key words must conclude an abstract.

Abbreviations, in the abstract should not be used.

References should be given on a separate sheet.

Authors should be given in order of citation and not in alphabetical order. Attention should be drawn to the punctuation marks.

Figures

Figures (2 copies) must be presented as photoprints, pictures and tables or as **TIF** or **JPEG** files with 300 pixels/inch resolution not exceeding 1 Mb.

Top and number of the illustration, authors name and title of the article should be written in pencil on the backside.

Legends for figures should be written on the separate sheet. The title of the figure should be written first. Literal and digital notations should follow there after. Each table should be given on the separate sheet. Data, given in the text should not be repeated in tables.

Guidelines for authors.

Materials should be submitted to

Editor in Chief Academician Gautier S.V. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov, Academician V.I. Shumakov

Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Schukinskaya ulica 1, 123182 Moscow, Russia.

Telephone/Fax: (499) 193 87 62. E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.

При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписано к печати 10.09.13.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада».

ИД № 06059 от 16.10.01 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504,

тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30

E-mail: triada@stels.tver.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Бежавский пер., 46.

Заказ 7093.

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и антивирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма

Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии.

Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитарной микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия.

Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифамипицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со Зверобоем продырявленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеазы и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, грейпфрутового сока и грейпфрута.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами были лейкопения, гиперлипидемия и гиперхлоремия, перикардиальный или плевральный выпоты.

Часто отмечались: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, пневмония, сепсис, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромбоцитопеническая пурпура/ гемолитикоуремический синдром гипертриглицеридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцеле, венозная тромбоэмболия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертония, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.

Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолиз, панцитопения, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит, печеночные нарушения, желтуха, нарушения показателей печеночной функции, сыпь, миалгия, некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария

Сертикан таблетки: № ЛС-002282 от 29-07-2011. Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012.

Литература. 1. Tedesco-Silva H. et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2010; 10, 1401–1413. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005;80:883–889.



ООО «Новartis Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел. (495) 967 1270; факс (495) 967 1268; www.novartis.ru

Защити будущее сегодня

Реклама

104543/Certican/A4/03.13/13600

ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ¹



Сокращает риск² смертности от ЦМВ на 74%
общей смертности на 37%

Регистрационный номер: П N015446/01 Торговое название препарата: Вальцит® Международное непатентованное название: Валганцикловир Показания: лечение ЦМВ рети-
та у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. Противопоказания: повышенная чувствительность к валган-
цикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены).
Стандартный режим дозирования: больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции
в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. Нежелательные явления: наиболее частыми неже-
лательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов
были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

Вальцит®
валганцикловир

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

