

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Российская академия медицинских наук

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

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова

Общероссийская общественная организация
«Российское трансплантологическое общество»

VI ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Под редакцией академика РАМН С.В. Готье

24–27 сентября 2012 г.

Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ

- Скворцова Вероника Игоревна – Министр здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАМН
- Готье Сергей Владимирович – директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», Председатель Российского трансплантологического общества, академик РАМН

ЧЛЕНЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

- Яковлева Татьяна Владимировна – заместитель Министра здравоохранения РФ, профессор
- Семенов Николай Сергеевич – директор Департамента анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки Минздрава России
- Габбасова Ляля Адыгамовна – директор Департамента специализированной медицинской помощи и стандартизации в здравоохранении Минздрава России
- Байбарина Елена Николаевна – директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор
- Егоров Вадим Александрович – директор Департамента образования и развития кадровых ресурсов Минздрава России
- Салагай Олег Олегович – заместитель директора Департамента международного сотрудничества и связей с общественностью Минздрава России
- Багненко Сергей Федорович – и. о. ректора ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. академика И.П. Павлова», академик РАМН (Санкт-Петербург)
- Ваганов Николай Николаевич – главный врач ФГБУ «Российская детская клиническая больница», профессор (Москва)
- Ватазин Андрей Владимирович – руководитель отдела МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор (Москва)
- Гранов Анатолий Михайлович – директор ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», академик РАМН (Санкт-Петербург)
- Караськов Александр Михайлович – директор ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина», академик РАМН (Новосибирск)
- Минина Марина Геннадьевна – руководитель Московского координационного центра органного донорства (Москва)
- Попцов Виталий Николаевич – заместитель директора ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова», профессор (Москва)
- Уйба Владимир Викторович – руководитель Федерального медико-биологического агентства, профессор
- Хубутия Могели Шалвович – директор НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, член-корреспондент РАМН (Москва)
- Шевченко Ольга Павловна – заместитель директора ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», профессор (Москва)
- Шляхто Евгений Владимирович – директор ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», академик РАМН (Санкт-Петербург)

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
г. Москва, ул. Щукинская, д. 1
Телефон: 8 (499) 193-87-62
www.transpl.ru
transplantology@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ	5
2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ	39
3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	119
4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА	167
5. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ	213
6. АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ	239
7. ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	267
8. РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА: КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ	281
9. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ	323
10. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ	335
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ	349

**1. ПРАВОВЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ
ВОПРОСЫ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ
ПОМОЩИ И ДОНОРСТВА ОРГАНОВ**

СТАТЬЯ 47 «ДОНОРСТВО ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ (ПЕРЕСАДКА)» ФЕДЕРАЛЬНОГО ЗАКОНА ОТ 21 НОЯБРЯ 2011 Г. № 323-ФЗ «ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

Готье С.В., Хомяков С.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В Федеральном законе от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вопросам трансплантологии посвящена статья 47 «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)». В подготовке этой статьи ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова принял непосредственное участие, кроме того, статья 47 (на стадии проекта) обсуждалась на заседании профильной комиссии по трансплантологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России.

В Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 базовая статья о трансплантологии, основные положения которой получали бы свое развитие в законе РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека», отсутствовала. В статье 47 «Изъятие органов и (или) тканей человека для трансплантации» были представлены лишь отдельные положения о допустимости в РФ изъятия органов и тканей человека для трансплантации, о противоправности принуждения к изъятию, о противоправности и уголовной наказуемости коммерческих сделок с органами и тканями человека. При этом без внимания законодателя оставался ряд принципиальных вопросов, а именно: порядок волеизъявления граждан о согласии или несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти; право супруга или близких родственников умершего на такое волеизъявление; учет донорских органов и тканей и лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки). В связи с этим появление в новом федеральном законе базовой статьи о трансплантологии (статья 47) следует оценивать положительно. Название статьи 47 «Донорство органов и (или) тканей человека и их трансплантация (пересадка)» представляется удачным, хорошо отражающим сферу правового регулирования, так как донорство без трансплантации и наоборот не имеет смысла, невозможно. Ряд положений новой статьи повторяют нормы, закрепленные в действующем законе РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека». Это не вызывает возражений, так как законодатель вполне корректно и рационально определил именно основополагающие положения о донорстве органов и (или) тканей человека и их трансплантации, которые соответствуют уровню основ законодательства (части 1–4, 10–12). Но более всего практическую значимость статьи 47 определяют ее новые положения. В статье 47 устраняется пробел правового регулирования порядка волеизъявления граждан о согласии или несогласии на изъятие органов и (или) тканей из своего тела после смерти, права супруга или близких родственников умершего на такое волеизъявление (части 5–9). Устраняется некоторое противоречие между статьей 8 «Презумпция согласия на изъятие органов и (или) тканей» закона РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» и статьей 5 «Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти». И решение этого вопроса законодательным путем полностью соответствует позиции Конституционного суда РФ, выраженной им в Определении от 4 декабря 2003 г. № 459-О «Об отказе в принятии к рассмотрению запроса Саратов-

ского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Законодательное урегулирование вышеуказанного вопроса создает необходимые правовые условия для решения существующей проблемы искусственного дефицита донорских органов в РФ и обеспечения населения РФ качественной и доступной медицинской помощью методом трансплантации, позволит приступить к решению проблемы детского посмертного донорства и развития детской трансплантологии сердца и легких в РФ. Представляется, что во многом технический вопрос принятия инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга у детей, проект которой был подготовлен несколько лет назад, постоянно откладывается именно из-за существовавших пробелов и противоречий федерального законодательства. Обеспечит, с одной стороны, строгое соблюдение в РФ прав и свобод человека в сфере трансплантологии, а с другой – защитит трансплантологов от необоснованных обвинений. Часть 14 статьи 47 создает правовую основу для государственных информационных систем учета донорских органов и (или) тканей, лиц, нуждающихся в лечении методом трансплантации (пересадки), которые до настоящего времени в РФ отсутствовали. Вместе с тем, исходя из мирового опыта, они являются ключевым инструментом управления и обеспечения законности в сфере донорства органов и (или) тканей человека.

Все положения статьи 47 получают свое развитие в новом федеральном законе «О донорстве органов, частей органов и их трансплантации (пересадке)», его проект разработан Минздравсоцразвития России.

ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Готье С.В., Хомяков С.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В РФ медицинская помощь по профилю «трансплантация» организуется и оказывается в соответствии с порядком оказания медицинской помощи методом трансплантации органов, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 9 октября 2009 г. № 819н. Медицинская организация, осуществляющая трансплантации органов, устанавливает у пациента показания к трансплантации и включает его в лист ожидания трансплантации трупного органа. В период ожидания трансплантации трупного органа медицинская организация (лечащий врач) наблюдает пациента амбулаторно либо консультирует заочно, а при необходимости госпитализирует его для лечения и коррекции возникших противопоказаний к трансплантации. Для выполнения трансплантации пациент госпитализируется в экстренном порядке при наличии подходящего донорского органа. После трансплантации медицинская организация осуществляет динамическое, в том числе амбулаторное, наблюдение пациента с пересаженным органом, а при наличии медицинских показаний госпитализирует его для коррекции лечения или выполнения повторных хирургических вмешательств. При родственной трансплантации медицинская организация, осуществляющая трансплантации органов, устанавливает возможность изъятия органа (фрагмента органа) у донора. Этап медицинской помощи, связанный с периодом ожидания подходящего донорского органа, при этом отсутствует. Госпитализация реципиента и донора для выполнения родственной трансплантации органа (фрагмента органа) производится в плановом либо экстренном порядке по медицинским показаниям у реципиента. Порядок устанавливает правила организации деятельности медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по данному профилю. Согласно порядку стандарт оснащения и рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, осуществляющей трансплантации органов, определяются в зависимости от профиля структурного подразделения, в котором выполняются трансплантации, в самом порядке установлен только стандарт дополнительного оснащения (дорогостоящее медицинское оборудование, применяемое при разных видах трансплантаций органов).

Следует признать, что действующий порядок не регулирует ряд ключевых вопросов оказания медицинской помощи методом трансплантации органов и поэтому нуждается в дополнении. Целесообразно дополнить порядок правилами ведения единого листа ожидания трансплантации трупного органа (в регионе) и распределения донорских органов в соответствии с ними, а также порядком заготовки, консервации и транспортировки трупных донорских органов. Необходимо установить собственные стандарты оснащения и штатные нормативы для медицинской организации, осуществляющей трансплантации органов, и ее структурных подразделений, для медицинской организации, осуществляющей заготовку, консервацию и транспортировку донорских органов. Утвердить типовые формы медицинской документации: лист ожидания трансплантации трупного органа (в медицинской организации), протокол кондиционирования донора-трупа, акт изъятия органов у донора-трупа для трансплантации, паспорт донорского органа, журнал учета и движения донорских органов для трансплантации, журнал учета потенциальных доноров для трансплантации.

Что касается регулирования деятельности медицинских организаций по выявлению и ведению потенциальных доноров органов (так называемая трансплантационная координация), представляется, что соответствующие дополнения следует внести в порядок оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослому населению, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 13 апреля 2011 г. № 315н.

СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ»

Готье С.В., Цирульникова О.М., Хомяков С.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» медицинская помощь в РФ оказывается на основе стандартов медицинской помощи. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения: медицинских услуг; лекарственных препаратов (с указанием средних доз); медицинских изделий, имплантируемых в организм человека; компонентов крови; видов лечебного питания.

Минздравсоцразвития России утверждены 4 стандарта медицинской помощи, которыми следует руководствоваться при оказании медицинской помощи методом трансплантации органов:

- больным с хронической почечной недостаточностью (от 13 марта 2006 г. № 150);
- больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другими неуточненными циррозами печени (от 26 мая 2006 г. № 404);
- больным с кардиомиопатиями (от 24 мая 2006 г. № 381); больным с трансплантированными органами и (или) тканями (от 14 ноября 2007 г. № 702).

Однако вышеуказанные стандарты медицинской помощи по профилю «трансплантация» в значительной степени устарели, не соответствуют протоколам диагностики и лечения, принятым на практике, и нуждаются в переработке. Целесообразно сформировать систему стандартов медицинской помощи в соответствии с основными этапами оказания медицинской помощи методом трансплантации органов и по всем видам трансплантаций органов, выполняемым в РФ. В 2010–2011 гг. в ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова были разработаны и направлены в Минздравсоцразвития России следующие стандарты медицинской помощи по профилю «трансплантация» (19 моделей пациентов):

- больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, врожденным нефротическим синдромом методом трансплантации почки;
- больным с циррозами и другими заболеваниями печени методом трансплантации печени; больным с кардиомиопатией методом трансплантации сердца и другими заболеваниями сердца с терминальной стадией сердечной недостаточности;
- больным с заболеваниями кишечника с энтеральной недостаточностью методом трансплантации кишечника; больным с сахарным диабетом первого типа, панкреатопривными состояниями неонкологического генеза методом трансплантации поджелудочной железы;
- больным с заболеваниями легких и бронхов с терминальной дыхательной недостаточностью методом трансплантации легких;
- родственным донорам почки; родственным донорам фрагмента печени; родственным донорам фрагмента поджелудочной железы; родственным донорам фрагмента тонкой кишки;
- больным с отторжением трансплантата печени и другими видами его дисфункции; больным с отторжением трансплантата поджелудочной железы и другими видами его дисфункции; больным с отторжением трансплантата почки и другими видами его дисфункции; больным с отторжением трансплантата сердца и другими видами его дисфункции;
- больным с трансплантированным сердцем; больным с трансплантированной печенью; больным с трансплантированной почкой; больным с трансплантированной поджелудочной железой; больным с трансплантированной кишкой.

ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

Готье С.В., Хомяков С.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Профильная комиссия по трансплантологии сформирована в мае 2009 г. во исполнение приказа Минздравсоцразвития России от 5 ноября 2008 г. № 622 «Об Экспертном совете в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России». В ее состав входят профильные главные внештатные специалисты органов управления здравоохранением субъектов РФ, директора профильных научных организаций, ведущие ученые и специалисты в области трансплантологии, представители профессиональных медицинских обществ и ассоциаций (в 2012 г. – всего 44 эксперта). Председателем профильной комиссии является главный внештатный специалист-трансплантолог Минздравсоцразвития России, он организует работу профильной комиссии по выполнению заданий Экспертного совета и департаментов Минздравсоцразвития России, распределяет обязанности между членами профильной комиссии. Профильная комиссия участвует:

- в разработке стратегии развития трансплантологии и тактических решений по ее реализации с целью обеспечения современного уровня оказания медицинской помощи методом трансплантации органов;
- в разработке нормативных правовых документов в сфере донорства и трансплантации органов, тканей и клеток;
- в организации внедрения современных медицинских и организационных технологий в трансплантологию;
- в формировании номенклатуры специалистов с высшим, послевузовским, средним медицинским и фармацевтическим образованием, специальностей научных работников по профильной проблеме.

В составе профильной комиссии по трансплантологии функционирует рабочая группа, которая готовит для Минздравсоцразвития России предложения по порядкам и стандартам оказания медицинской помощи, по развитию кадрового потенциала, научной и образовательной деятельности в сфере здравоохранения.

На сегодняшний день профильная комиссия по трансплантологии представляет собой высокопрофессиональный экспертный совет, ведущую площадку для обсуждения и выработки решений по широкому спектру вопросов организационного, методического и этико-правового характера в области трансплантологии. На заседаниях профильной комиссии за эти годы проработаны такие ключевые проблемы организации и развития трансплантологической помощи в РФ, как пути развития законодательства в области донорства и трансплантации органов человека, концепция службы координации органного донорства, порядок оказания медицинской помощи методом трансплантации органов, система профильных стандартов медицинской помощи, клиническая специальность «трансплантология». Консолидированное мнение экспертов выработано по вопросу взаимозаменяемости лекарственных препаратов для иммуносупрессии с одним МНН; в отношении трансплантаций иностранным гражданам, пребывающим на территории РФ и др. Решения профильной комиссии по трансплантологии заносятся в протокол заседания, копия протокола направляется в установленном порядке в Минздравсоцразвития России. Предложения и замечания профильной комиссии по трансплантологии, в

частности, были учтены Минздравсоцразвития России при написании статьи 47 «Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)» Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Под эгидой профильной комиссии по трансплантологии осуществляется мониторинг донорской и трансплантационной активности в регионах РФ, проводятся опросы экспертов по различным аспектам трансплантологии.

НОВЕЛЛЫ ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Поспелова С.И.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Москва

Принятие нового центрального акта в сфере медицинского права – Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон) оказало огромное влияние на законодательство в сфере трансплантологии.

В отличие от ранее действующей редакции Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1, содержащей лишь отсылочные статьи, Федеральный закон закрепляет и подробно регламентирует два вида трансплантации: от живого донора и от трупа.

В отличие от ранее действующих Основ, относящих правовое регулирование определения момента смерти человека (смерти мозга), как одного из обязательных условий для изъятия органов и тканей для трансплантации, к подзаконному нормотворчеству, новым Федеральным законом указанные отношения регулируются непосредственно в отдельной главе закона (в главе 8).

Одним из достоинств закона является урегулирование вопросов, связанных с использованием тела, органов и тканей умершего человека в медицинских, научных и учебных целях.

Необходимо отметить, что, в отличие от действующего Закона о трансплантации, который содержит указание лишь на консилиум врачей, в новом Федеральном законе появилась норма о комиссии врачей, которая возглавляется руководителем медицинской организации и создается в целях совершенствования организации оказания медицинской помощи и принятия решений в наиболее сложных и конфликтных случаях по вопросам трансплантации (ч. 2 ст. 48). На рассмотрение консилиума закон относит только установление диагноза смерти человека.

Положениями статьи 47 нового закона по существу решается давно наболевшая проблема коллизии статей Закона РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 № «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (ст. 8) и Федерального закона от 12 января 1996 г. № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле» (ст. 5) в части волеизъявления умершего о согласии или несогласии на изъятие органов или тканей из его тела в пользу модели «испрошенного согласия».

Таким образом, нормы нового Федерального закона значительно повысили уровень правовых гарантий реализации конституционных прав человека на жизнь, достоинство личности, свободу и личную неприкосновенность в связи с изъятием и пересадкой органов и тканей человека.

Вместе с тем введение в действие нового Федерального закона серьезно сжимает сроки разработки и принятия готовящегося к рассмотрению Государственной думой Российской Федерации проекта федерального закона, регулирующего отношения донорства и трансплантации органов и тканей человека, а также вызывает необходимость скорейшей разработки целого ряда подзаконных нормативных актов и четких форм медицинской документации.

ФОРМИРОВАНИЕ ЕДИНЫХ МЕЖДУНАРОДНЫХ КРИТЕРИЕВ СМЕРТИ: ПУТЬ К КОНСЕНСУСУ

Синкин М.В., Стулин И.Д.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета МГМСУ, Москва
Городская клиническая больница № 11, Москва
Мобильная нейрорепаративная бригада, Москва

Момент определения смерти человека имеет важнейшее значение не только с религиозной и этической точки зрения. В случае посмертного донорства правовые вопросы момента начала операции по извлечению органов выходят на первое место.

В мае 2012 года в Монреале под эгидой ВОЗ и Canadian Blood Services прошло первое заседание Development of International Guidelines for the Determination of Death. В работе форума приняли участие около 30 экспертов из разных стран, а также представители ВОЗ, различных обществ неврологов, нейрохирургов, специалистов по интенсивной медицине со всего мира.

Специалисты по трансплантации органов и тканей в конференции участия не принимали. Финансирование осуществлялось за счет фондов ВОЗ. Финансового участия фармкомпаний и ассоциаций трансплантологов также не было.

В задачи первого этапа форума входило определение уровня консенсуса среди экспертов по вопросу диагностики смерти мозга и смерти на основании остановки кровообращения, а также определение самого термина «смерть человека».

При обсуждении в небольших группах участников и последующем обобщении результатов можно сделать следующие выводы.

По вопросу определения момента смерти на основании неврологических критериев особых разногласий не наблюдалось. Основные проблемы, требующие обсуждения, это необходимость периода наблюдения после первичной установки признаков выпадения мозговых функций, особенно при применении гипотермии и седативных препаратов, а также уровень подготовки врачей, осуществляющих диагностику. Вопросы точности подтверждающих тестов и их необходимости на этом этапе прицельно не обсуждались.

Определение смерти на основании так называемых циркуляторных критериев вызвало больше споров. В частности, много времени было уделено обсуждению феномена электромеханической диссоциации, случаев восстановления сердечной деятельности при применении гипотермии, этичности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Было признано, что в определении момента остановки сердца ЭКГ не может быть достоверна, необходимо подтверждение остановки кровотока.

В заключение была подготовлена программа дальнейших шагов по проведению необходимых исследований для окончательного формирования международного консенсуса и перевода обсуждения в национальные правительства для возможного изменения законодательства.

ДИНАМИКА ПРОГРАММЫ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРСТВА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2008–2012 ГГ.

Погребниченко И.В., Мещерин С.С.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В условиях дефицита донорских органов во всем мире, и в частности в Российской Федерации, каждый потенциальный донор должен рассматриваться как мультиорганный. Программа мультиорганного донорства ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» (далее – ФНЦТИО), стартовавшая в 2008 г., доказала свою эффективность. В настоящее время мы наблюдаем стабилизацию числа органных донаций в год, что, однако, не означает, что достигнут «максимум» в этой области.

В настоящее время использование нами органов от доноров первой группы минимизировано. Это связано, в первую очередь, с потребностями современной трансплантологии, которые не ограничиваются только почками. Доноры со смертью мозга предпочтительнее, так как даже в случае изъятия только почек исход трансплантации достоверно лучше, отсроченная функция трансплантата встречается реже.

Опыт отделения координации органного донорства ФНЦТИО

В 2008 г. всего 13 доноров, диагноз смерть мозга установлен в 5 случаях, выполнено 2 мультиорганные эксплантации (МОЭ) на одной и той же донорской базе.

В 2009 г. всего 16 доноров, в 11 случаях диагностирована смерть мозга, выполнено 9 мультиорганных изъятий. Количество участвующих в программе донорских баз прогрессивно увеличилось.

Очевидный успех программы отмечен в 2010 г., когда общее количество доноров было 37, в 31 случае был установлен диагноз смерть мозга, выполнено 27 мультиорганных эксплантаций. Количество органов, изъятых у трупных доноров, превысило 100, а максимальная активность донорских баз составила 6 МОЗ в год. Российская Федерация впервые вошла в мировой регистр ONT GODT с показателем 2,7 донора на миллион населения. Стоит отметить, что на территориях донорских баз ФНЦТИО этот показатель 21, что соответствует европейским нормам.

2011 г. показал определенную «стабилизацию» показателей МОЭ в целом на территориях ФНЦТИО с населением около 1694 тыс. человек: всего доноров 38, из них в 28 случаях установлен диагноз смерть мозга, в 27 случаях выполнено мультиорганное изъятие. В числе названных выше донорских операций выполнено 2 эксплантации комплекса «сердце – легкие». Жителям Московской области произведено 39 трансплантаций, из которых: сердца – 4 из 37 (13% от числа ОТС), поджелудочной железы и почки – 3 из 5 (60% жители МО), почки изолированно – 23 из 137 (19 АТП, 4 РАТП, 17% жители МО), печени – 6 из 81 (7,4% жители МО). 23 почечных трансплантата были переданы в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Общее количество трансплантаций органов, обеспеченных программой мультиорганного донорства ФНЦТИО за период 2008–2012 гг. (6 месяцев), составило 423.

Наша работа показывает рост числа мультиорганных изъятий, а соответственно и трансплантаций органов, на территории, составляющей лишь около 1/4 Московской области. В настоящее время необходимо принятие организационных мер, направленных на улучшение работы донорской службы в остальных регионах Московской области, что приведет к росту числа мультиорганных эксплантаций в несколько раз.

«ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ» РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ НА ОСНОВЕ ЕДИНОГО ЛИСТА ОЖИДАНИЯ

Минина М.Г.

Московский координационный центр органного донорства
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

В условиях дефицита донорских органов для трансплантации транспарентное распределение донорских органов для трансплантации, помимо решения сугубо медицинских задач, приобретает важную социальную составляющую, повышая доверие общества к донорству органов и трансплантологии. Известны две модели распределения донорских органов для трансплантации – «центр-ориентированная» и «пациент-ориентированная». Суть «центр-ориентированной» модели распределения сводится к тому, что донорская служба распределяет орган в конкретный центр трансплантации. Окончательный выбор реципиента осуществляет медицинский персонал центра трансплантации и несет за это ответственность. «Центр-ориентированное» распределение донорских органов сформировалось на начальном этапе развития трансплантологии и соответствовало донорской и трансплантологической инфраструктуре того времени, когда отсутствовали централизованные национальные органы управления донорством и трансплантацией, а распределение носило локальный характер, т. е. органы, по сути, оставались в том же медицинском учреждении, где было выполнено их изъятие. По мере роста численности листов ожидания, формирования сетевой инфраструктуры донорства (donor and transplantation network) возникла необходимость выбора одного пациента на трансплантацию из множества других, нуждающихся в данном виде медицинской помощи. В связи с этим были определены факторы селекции реципиентов на тот или иной вид клинической трансплантации. На сегодняшний день все страны мира, практикующие трансплантологию, используют «пациент-ориентированную» модель распределения донорских органов как наиболее оптимальную в условиях роста численности пациентов, ожидающих трансплантацию. Данная модель зарекомендовала себя как транспарентная, справедливая и доступная для проведения аудита. В Москве с момента формирования единой городской службы органного донорства действовала «центр-ориентированная» модель распределения донорских органов с приоритетом, определенным для центров трансплантации городского подчинения. Однако необходимо понимать, что в Москве самая большая плотность центров трансплантации относительно других регионов России, соответственно, действующая система не была лишена некоторых недостатков. Было принято решение о введении в Москве «пациент-ориентированной» модели распределения донорских органов для всех видов клинической трансплантации на основании единого листа ожидания и с учетом таких факторов селекции, как гистосовместимость по HLA, срок пребывания реципиентов в едином листе ожидания, приоритет детской трансплантологии при определенном возрасте донора и многие другие. Это первый и пока единственный опыт подобного рода для России. Выводы об эффективности работы данной модели и ее пользе для реципиентов можно сделать по истечении некоторого интервала времени, но уже сейчас можно с уверенностью сказать, что данное решение открывает новый этап развития не только московской, но и российской трансплантологии.

МЕНЕДЖМЕНТ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДОНОРА ОРГАНОВ – ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗАНИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Минина М.Г., Андриянова Т.А., Дабасамбуева Б.В.

Московский координационный центр органного донорства
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Эффективность и качество развития программ трансплантации как донорских почек, так и экстраренальных органов напрямую связаны с объемом и полнотой организационных и медицинских мероприятий, направленных на поддержание оптимального функционального состояния органов в организме потенциального донора. Свое развитие российские трансплантационные программы экстраренальных органов получили в середине 80-х гг. XX столетия и ознаменовались выполнением первых трансплантаций сердца, печени и поджелудочной железы в СССР. До 2006 г. трансплантации экстраренальных органов не только в Москве, но и в России носили несистемный, спорадический характер, связанный с отсутствием необходимых знаний и навыков у врачей-реаниматологов, обеспечивающих лечебный процесс потенциальных доноров с клиническими признаками смерти мозга. Кроме того, кадровый состав донорских центров в крупных городах (Москва, Санкт-Петербург) и донорских отделениях (выездных группах) в регионах России был представлен врачами-хирургами, также не обладающими в достаточной степени знаниями и навыками, необходимыми для понимания и оценки клинического статуса потенциального донора органов. Российский понятийный аппарат, используемый профессиональным сообществом трансплантологов, не содержит такого понятия, как «менеджмент потенциального донора органов», в то время как повсеместно в мире комплекс организационных и медицинских мероприятий, направленных на поддержание адекватного функционирования органов в организме донора с клиническими признаками смерти мозга, именуется как «donor management или donor care». Наш многолетний опыт работы в области обеспечения донорскими органами клинической трансплантологии говорит о том, что на сегодняшний день, в условиях отсутствия государственной системы трансплантационной координации в России (трансплантационная координация представлена разрозненно и преимущественно на общественных началах), проблема «менеджмента потенциального донора органов» представляет сложную для выполнения практическую задачу. В Москве за период с 2009-го по 2011 гг. включительно долевое соотношение доноров со смертью мозга относительно общего пула эффективных доноров не превышало 50%. Основной причиной отсутствия количественной динамики роста доноров со смертью мозга является неудовлетворительное качество реанимационного пособия потенциальным донорам с клиническими признаками смерти мозга, когда необратимая остановка кровообращения развивается раньше, чем удастся выполнить все необходимые диагностические элементы для постановки диагноза смерти мозга. Кроме того, в большинстве ЛПУ, обозначенных как «донорские базы», отсутствует штатная должность трансплантационного координатора, а ежедневная рабочая нагрузка на штатный врачебный персонал реанимационных отделений не позволяет эффективно решать данную проблему. В существующих условиях оптимальным решением данной проблемы может стать включение в состав выездных бригад службы органного донорства штатных врачей-реаниматологов для выполнения организационной и экспертной работы, направленной на обеспечение оптимального «менеджмента» донора со смертью мозга.

АНАЛИЗ ПРИЧИН ДЕФИЦИТА ДОНОРОВ ОРГАНОВ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО ПРЕОДОЛЕНИЯ

*Багненко С.Ф., Логинов И.В., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е.,
Резник А.О., Тугин А.П., Ульянкина И.В., Резник О.Н.*

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Дефицит донорских органов является главным сдерживающим фактором в развитии трансплантологии, и причины его требуют тщательного изучения. Дефицит доноров органов – общая проблема для всех стран, где представлена трансплантация. Наиболее остро нехватка доноров органов ощущается в РФ. На сегодняшний день в России отсутствует единая национальная система организации посмертного органного донорства, не определен порядок функционирования и финансирования учреждений здравоохранения, в которых осуществляются работы по обеспечению органного донорства. Количество эффективных доноров в Санкт-Петербурге в 2008–2010 гг. составляло 10,2 донора на млн населения. Основное место в структуре донорства занимают доноры, причиной смерти которых стали травмы ЦНС (за последние 4 года в среднем 60% от эффективных доноров). Количество погибших от сосудистых заболеваний ЦНС продолжает ежегодно расти, следовательно, основной неиспользуемый ресурс органного донорства в Санкт-Петербурге, как, вероятно, и во всей РФ, заключается в привлечении пула пациентов, погибших от сосудистой патологии головного мозга.

При анализе оснащенности, кадрового ресурса и основных характеристик городских стационаров экстренной медицинской помощи в Санкт-Петербурге выявлено, что неэффективный уровень посмертного органного донорства от пациентов с сосудистыми заболеваниями ЦНС обусловлен высокими показателями внереанимационной смертности среди этого контингента больных. Выяснено, что неудовлетворительная подготовленность неврологов по вопросам диагностики смерти мозга является одной из причин дефицита посмертных доноров среди умерших от сосудистых заболеваний ЦНС. Предоставление донора – это самостоятельный вид медицинской деятельности. Нами предложена и определена 4-шаговая этапность донорского процесса: идентификация, процессинг (комплекс мероприятий по диагностике смерти мозга, начало координации между заинтересованными учреждениями), менеджмент (ведение донора), эксплантация. Каждому этапу соответствует определенный тип донора: возможный донор, потенциальный донор, актуальный и эффективный доноры. Непременным фактором организации донорства является аудит смертности в донорских стационарах на основе метрических коэффициентов, позволяющих объективизировать неэффективное использование доноров и определить донорский потенциал стационара. Отсутствие адекватного финансирования вынуждает учреждения в большинстве случаев прекращать участие в донорских программах, начиная с момента гибели пациента. Донорство органов является отдельным от трансплантации видом медицинской деятельности, реализуется через трансплантационную координацию и исполняется не трансплантологами, а персоналом донорских стационаров. Преодоление дефицита донорских органов возможно только в рамках создания национальной системы донорства.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПОСМЕРТНОЕ ДОНОРСТВО ПЕЧЕНИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
Санкт-Петербург

Введение

Уровень посмертного органного донорства зависит от различных факторов – как объективных, так и субъективных. Исследовано влияние таких показателей, как стационарная летальность и ее структура. Среди субъективных факторов определена взаимосвязь уровня осведомленности и отношения медицинского персонала к вопросам посмертного донорства. К объективным факторам можно отнести демографические показатели. К настоящему моменту не определено влияние демографических данных и показателей заболеваемости населения на обеспеченность посмертным материалом трансплантации печени.

Цель исследования

Определить взаимосвязь некоторых демографических показателей по Санкт-Петербургу, Ленинградской области и результатов заготовки посмертной печени на данной территории.

Материалы и методы

Использованы данные Федеральной службы государственной статистики, Территориального органа Федеральной статистики по СПб и ЛО, данные годовой отчетности комитетов по здравоохранению СПб. и ЛО за 2002–2010 гг.

Результаты

За рассматриваемый период отмечается незначительное увеличение численности населения СПб. (до 4600,3 тыс.) и практически стабильный уровень в ЛО (до 1626,9 тыс.). Как в СПб., так и в ЛО увеличился средний возраст населения (до 41,4 и 40,7 соответственно). В СПб. имеется снижение смертности от внешних причин на 47,9% и убийств на 57,2%. Аналогичные показатели снизились и в ЛО – на 33,5 и 60,5% соответственно. Уровень посмертного донорства по критериям смерти мозга не зависел от численности населения и колебался от 2,4 до 6,6 рмр в год. В СПб. и ЛО выявлен рост среднего возраста посмертных доноров. Значительно снизился процент погибших от ЧМТ среди посмертных доноров. Отмечается увеличение числа признанных не пригодными для пересадки трансплантатов печени доноров, не имевших клинико-лабораторных противопоказаний к донорству печени. В ЛО ежегодно регистрируется от 3420 до 4708 случаев хронических вирусных гепатитов и вирусоносительства, что составляет до 281,9 случаев на 100 тыс. населения в год, но имеется тенденция к снижению. Среднегодовое увеличение данных показателей за период составляет 4233 в абсолютных значениях и 257,3 случая на 100 тыс. населения. Отмечается увеличение выявляемости маркеров вирусных гепатитов в когорте обследованных потенциальных трупных доноров в ЛО с 44,8% в 2002 г. до 53,2% в 2010 г.

Заключение

Увеличение среднего возраста населения СПб. и ЛО, снижение смертности от насильственных причин и убийств реализуется в росте среднего возраста трупных доноров и встречаемости патологических изменений донорской печени. Повышение числа зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов и вирусоносительства сопровождается увеличением выявляемости маркеров вирусных гепатитов у обследованных потенциальных доноров. Учет в анализе демографических показателей конкретных территорий может помочь в определении их потенциала трупного донорства.

ПРОБЛЕМЫ КОНСТАТАЦИИ СМЕРТИ МОЗГА В МУНИЦИПАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Губарев К.К., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Отличительной особенностью последней четверти XX века и первого десятилетия наступившего столетия является стремительное развитие медицинских технологий и возможность выполнения трансплантаций сердца, печени, поджелудочной железы, легких, сердечно-легочного комплекса. Получение этих органов для трансплантации возможно только при сохранном в них кровообращении при эксплантации органов. В противном случае вслед за остановкой кровообращения гипоксия и ишемические повреждения приводят к дезинтеграции органов и тканей, что ведет к неблагоприятным результатам операции и уменьшению сроков выживания трансплантата. Улучшение результатов может быть достигнуто путем эксплантации органов у доноров с необратимым поражением головного мозга и функционирующим сердцем.

Важнейшим юридически значимым и практическим условием осуществления эксплантации органов является соблюдение приказа Минздрава России и РАМН № 460 от 17.02.2002 г., вводящего в действие «Инструкцию по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга». Приказ зарегистрирован Министерством юстиции РФ – № 3170 от 17.01.2002 г. В инструкции четко определены основные клинические критерии, дополнительные (подтверждающие) тесты, оформление документов для констатации и установления диагноза смерти мозга.

При изучении проблемы констатации смерти мозга в муниципальных учреждениях здравоохранения Московской области отмечается недостаток знаний, отчетливого представления о диагностике и констатации смерти мозга и о том, кто может быть возможным донором органов в медицинской среде. Многие врачи, организаторы и руководители муниципальных учреждений здравоохранения игнорируют существующие проблемы в констатации смерти мозга, при этом с каждым годом увеличивается число включенных в лист ожидания пациентов с терминальными стадиями печеночной, почечной, сердечной недостаточности и т. д., ожидающие трансплантацию солидных органов теряют единственный шанс на выздоровление и улучшение качества жизни.

Сложившаяся ситуация диктует необходимость создания образовательных программ, разъясняющих правовые, организационные и клинические аспекты констатации и диагностики смерти мозга и порядок эксплантации донорских органов.

Таким образом, целенаправленная образовательная программа может нам позволить увеличить количество возможных доноров органов и разрешить проблему констатации и диагностики смерти мозга.

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО – КЛЮЧЕВАЯ ПРОБЛЕМА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Крстич М., Губарев К.К.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Органное донорство является весьма сложной и многопрофильной проблемой. Это во многом обусловлено не только недостаточным знанием основных правовых и профессиональных аспектов этого вида деятельности со стороны врачей стационаров, но и отсутствием лиц, ответственных за организацию органного донорства. В большинстве зарубежных публикаций, посвященных проблемам трансплантологии, отражается беспокойство за несоответствие количества реципиентов, находящихся в листах ожидания, и количества доступных органов для трансплантации.

Количество операций по трансплантации солидных органов напрямую зависит не только от эффективной работы лечебных центров, но и от создания единого организационного механизма обеспечения донорскими органами, а также от совершенствования законодательной базы, включающей организационно-правовые и этические аспекты донорского процесса. Суммируя данные современной литературы, которые свидетельствуют, что основной причиной негативного отношения к трупному донорству медицинского сообщества и, как следствие, кризиса в трансплантологии, следует акцентировать внимание на том, что в основе процесса получения донорских органов априори заложена возможность конфликта между правами личности и общества. В настоящее время, когда трансплантация солидных органов стала массовой, юридические ограничения носят искусственный характер, необходимо изменение законов только в той части, чтобы передать государству права на тело умершего. На нынешнем этапе развития трансплантологии следует признать ключевым моментом отношение общественности к посмертному донорству органов. Обобщая положение дел в этой области, некоторые авторы считают главными следующие проблемы: во-первых, недостаток знаний основных правовых и профессиональных аспектов этого вида деятельности со стороны врачей стационаров; во-вторых, недоверие общественности к концепции смерти и констатации смерти мозга; в-третьих, недоверие к медицине и медицинскому сообществу; в-четвертых, негативное влияние средств массовой информации; в-пятых, недостаточное внимание к проблеме донорского процесса со стороны государства и неадекватное отношение представителей различных конфессий к проблеме органного донорства (Lawson A., 2006).

Несмотря на все трудности, потребность в количестве органов, предназначенных для трансплантации, растет быстрее, и разрыв между необходимым и имеющимся в наличии трансплантационным материалом постоянно увеличивается. Нехватка донорских органов рассматривается в настоящее время как «болезнь», которая ежегодно убивает тысячи людей.

Таким образом, как показывает зарубежный опыт в области трансплантационной координации, путем для преодоления кризиса в органном донорстве является обеспечение оптимального взаимодействия разных звеньев медицинской службы для увеличения числа эффективных доноров.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Крстич М., Губарев К.К.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантология является одним из значимых достижений не только медицины, но и всей мировой науки, проходит трудный и суровый путь своего развития. Глобальной проблемой трансплантации является дефицит донорских органов. Это общая проблема для всех стран, где представлена трансплантация, но имеется связь между уровнем развития общественных институтов и экономики стран и уровнем обеспеченности трансплантологической помощью населения этих стран (El-Shoubaki H., 2006). Однако есть еще одно кардинальное обстоятельство, очевидность которого стала определяться достаточно быстро вслед за пересадками трупных органов – дефицит донорских органов. Дефицит посмертных доноров органов актуален и в Российской Федерации (Готье С.В. и соавт., 2011) является главным сдерживающим фактором в развитии трансплантологии, и причины его требуют тщательного изучения.

Процесс получения донорских органов для трансплантации является сложным видом медицинской деятельности и зависит от усилий, мотивации, образованности врачей разных специальностей. Количество эффективных доноров в различных странах и регионах мира является относительно постоянной величиной, а число реципиентов в листах ожидания неуклонно растет, усугубляя оказание трансплантационной помощи (Newsletter Transplant, 2010). Согласно обзору литературных данных, причины дефицита донорских органов можно разделить на частные и общие. К общим причинам дефицита донорских органов относятся особенности систем здравоохранения (Готье С.В. и соавт., 2011), проблемы соответствующей организации донорского процесса (Warren J., 2007), а наиболее важными представляются проблемы этического свойства (Van Norman G.A., 2005). Частными причинами, несомненно, являются оказание экстренной помощи (Moers C., 2007), распределение донорских органов и оценка качества донорского материала (Cho W., 2007).

Следует отметить, что трансплантология как наука не может быть приоритетом отдельной личности, коллектива, страны, а принадлежит мировому сообществу. На данный момент организация донорского процесса оказалась проблемой, имеющей самостоятельное медицинское и социальное значение, зависящей от общественного согласия относительно посмертного донорства органов. Действительно, для трансплантологии решающими являются следующие факторы: готовность общества в целом и медицинского сообщества к приятию проблемы посмертного донорства, а также необходимость экстренных действий в случае констатации смерти, что напрямую зависит от уровня организации (Rozenenthal R.L., 2006).

Сегодня трудно сказать, в какой сфере лежат ответы на все эти и многие другие вопросы, так как научный прогресс, преодолевая объективные и субъективные барьеры на своем пути, чтобы достигнуть намеченной цели, должен стать направляющей всего донорского процесса, что в конечном счете позволит преодолеть дефицит донорских органов.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Крстич М., Губарев К.К.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

С момента первой успешной трансплантации донорского органа (почки), выполненной в нашей стране в 1965 г. академиком Б.В. Петровским, прошло более 45 лет. За истекший период времени отечественная трансплантология достигла значительных успехов. Были выполнены первые успешные трансплантации сердца (Шумаков В.И., 1986; Константинов Б.А., 1989), печени (Ерамишанцев А.К., 1990). В то же время состояние проблемы органного донорства в стране до 1987 г. не позволяло выполнять достаточное количество трансплантаций экстра-ренальных органов. Как известно, изъятие экстра-ренальных органов (сердца, печени, поджелудочной железы) сопряжено с констатацией смерти мозга у потенциального донора. Широкое использование в западных странах критериев смерти мозга как эквивалента смерти, опубликованных в Гарварде в 1968 г., сделало возможным получение органов от потенциальных доноров со смертью мозга на искусственной вентиляции с бьющимся сердцем (ДБС). Первая инструкция по смерти мозга в СССР появилась в 1987 г. Использование этих органов для трансплантации стало настолько широко распространенным, что почти полностью вытеснило получение органов от доноров с небьющимся сердцем (ДНС) – обычный источник в 1960-е гг. Использование ДНС снова стало рассматриваться приблизительно в 1990-е гг., когда выяснилось, что трансплантация во всем мире охвачена острой нехваткой органов. Увеличилось и количество ДНС в отдельных странах, таких, как Испания, Голландия, составив до 45% от общего донорского пула.

За последнее десятилетие отмечается драматическое увеличение числа пациентов листа ожидания. Увеличивающаяся диспропорция между числом больных, нуждающихся в трансплантации, и количеством пригодных органов сделала проблему донорского обеспечения важнейшей задачей трансплантационной медицины на современном этапе. Разрыв между необходимым и имеющимся в наличии количеством донорских органов постоянно увеличивается. В среднем количество умерших доноров в мире колеблется в пределах 10–30 на 1 млн населения. Такая разница обусловлена целым рядом факторов: возрастом доноров, прогнозируемой продолжительностью жизни популяции, количеством автомобильных травм, уровнем развития интенсивной терапии и медицины в целом, а также наличием и степенью активности трансплантационных координаторов (Розенталь Р., 2005).

Трансплантация солидных органов как проблема медицины занимает научный мир около двухсот лет. Сегодня в мире выполняется более тысячи трансплантаций, благодаря чему удается спасти и продлить жизнь большинству людей, находящихся в листах ожидания. Это заслуга мирового содружества ученых, специалистов многих профессий и, безусловно, отечественной медицинской науки и практики, несмотря на все сложности ее развития в прошлом и настоящем.

ВНЕДРЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ДОНОРСКОГО ПУЛА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Губарев К.К.¹, Погребниченко И.В.², Крстич М.¹,
Бельских Л.В.², Вавилов А.В.², Федюнин А.А.¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Отличительной особенностью последней четверти XX века и первого десятилетия наступившего столетия является стремительное развитие и внедрение различных медицинских технологий в различные специальности медицины. Среди них существенное место занимает трансплантация органов, тканей и клеток. На сегодняшний день, несмотря на непрерывную модернизацию технологии, в частности в эксплантации органов, тканей и клеток, совершенствование протоколов ведения и кондиционирования донора, а также появление в арсенале хирургических бригад портативных перфузионных машин, все еще не являются критерием эффективности донорского процесса для трансплантации солидных органов.

Одной из наиболее обсуждаемых проблем в трансплантологическом сообществе в мире, сопутствующей эксплантации органов у асистолических доноров, остается достаточно высокая доля почечных трансплантатов с отсроченной функцией. По данным современной литературы, доля почечных трансплантатов с отсроченной функцией варьирует от 48 до 78,4% (Magliocca J.F. et al., 2005). В России данная проблема актуальна, так как пул эффективных асистолических доноров составляет более 50% от общего пула эффективных доноров. Суммируя обзор литературных данных во всем мире, эксплантация почек у асистолических доноров сопровождается применением различных техник, направленных на снижение частоты отсроченной функции трансплантатов. На данный момент это использование перфузии *in situ* посредством двухбаллонного трехпросветного катетера, применение перфузионных машин в предтрансплантационном периоде, экстракорпоральная перфузия и оксигенация в условиях как гипо-, так и нормотермии. Базируясь на уже известном и систематизированном зарубежном опыте в эксплантации органов у асистолических доноров, применяемые методики внедрены и широко применяются и в России. В современной литературе наилучшие результаты в снижении частоты отсроченной функции почечных трансплантатов получены при использовании технологии экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с нормотермией. Данное направление актуально внедрено в Научном исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, в Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, в Московском координационном центре органного донорства. Полученные предварительные данные по использованию данной технологии при эксплантации органов для трансплантации свидетельствуют об эффективности данной методики. Кроме того, технология ЭКМО позволяет выполнять мультиорганые эксплантации.

В первом квартале 2012 года впервые с помощью технологии ЭКМО сотрудниками хирургического отделения органного донорства ГУ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» совместно с сотрудниками отделения координации органного донорства ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» в муниципальном учреждении здравоохранения «Щелковская районная больница № 2» на территории Московской области произведено мультисистемное изъятие донорских органов.

Таким образом, донорский пул может быть увеличен путем проведения системных мероприятий, направленных на совершенствование и внедрение новых технологий в муниципальных учреждениях здравоохранения на территории Московской области.

СКРИНИНГ ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Кудрявцева Е.Н., Крстич М., Красавченко К.С., Лысенкова Н.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантационный процесс, в первую очередь трансплантация органов, исключительно сложен. Он зависит от целого ряда условий и обстоятельств, каждое из которых может оказаться решающим. Одним из таких условий является организация этого процесса. Он начинается с выявления и идентификации потенциального донора. Следующий этап после идентификации – скрининг донора – выявление его пригодности и пригодности его органов для дальнейшей трансплантации. Первичной здесь является необходимость избегать риска для потенциального реципиента, а именно возможный перенос инфекции, такой, как СПИД, сифилис и гепатиты В и С. На данный момент профилактика этих инфекций базируется на серологическом тестировании, которое осуществляется в два этапа. На первом этапе с помощью экспресс-тестов на месте, а затем вторым этапом в лаборатории – с помощью иммуноферментного анализа.

В головной лаборатории диагностики СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского выполнено обследование 174 потенциальных доноров (ПД). Отводы получили 24% ПД (42). Наиболее часто обнаруживали анти-ВГС – у 12,6% (22 ПД). Еще у 6,3% (11 ПД) выявлены суммарные антитела к *T. pallidum*. По 1,7% (3 ПД) имели в крови HbsAg и анти-ВИЧ, и еще в 1,7% (3) случаев отмечено сочетание маркеров данных инфекций: из них у 2 ПД обнаружены анти-HCV в сочетании с суммарными антителами к *T. pallidum* и у 1 – HbsAg в сочетании с суммарными антителами к *T. pallidum*.

Таким образом, следует констатировать, что контингент ПД в отношении инфекций весьма неблагополучен. Частота обнаружения маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса среди них значительно превышает показатели населения близких возрастных групп. На данном этапе принимаемые меры позволяют весьма значительно снизить инфекционный риск для потенциальных реципиентов, однако очевидно, что исследования по данной проблеме необходимо продолжать.

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ

Кудрявцева Е.Н., Крстич М., Красавченко К.С., Кузин С.Н.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Процесс донорства органов для трансплантации начинается с идентификации потенциального донора, находящегося на искусственной вентиляции легких в отделении реанимации в учреждениях здравоохранения. Донорами органов могут быть лица, погибшие от черепно-мозговой травмы, кровоизлияния в мозг, аноксии мозга и доброкачественных (неметастазирующих) опухолей мозга. Противопоказаниями к данному виду донорства являются наличие HIV-антител, положительный HbsAg, HCV и серопозитивная реакция к *Treponema pallidum*.

Диагностика некоторых инфекционных заболеваний с помощью экспресс-тестов является важным элементом обеспечения инфекционной безопасности трансплантации органов. С помощью экспресс-тестов в течение нескольких минут можно получить результаты исследований на наличие маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса. В рамках данного исследования обобщены результаты экспресс-диагностики на наличие маркеров перечисленных инфекций у потенциальных доноров. Всего обследованы 136 потенциальных доноров. Использованы следующие экспресс-тесты: Determine HIV-1/2 фирмы Abbott (Япония), Hexagon HBsAg фирмы Human (Германия), «ИХА-анти-ВГС-ФАКТОР» фирмы «ФАКТОР-МЕД» (Россия), «Люис RPR тест» фирмы «Ниармедик» (Россия) и «ИХА-анти-ТП-ФАКТОР» фирмы «ФАКТОР-МЕД» (Россия). В общей сложности маркеры указанных инфекций с помощью экспресс-тестов были выявлены у 26,5% (36) потенциальных доноров. Антитела к ВИЧ обнаружены у 2,2% (3) потенциальных доноров, еще у 9,6% (13) – положительный результат в RPR-тесте (сифилис), у 10,2% (14) потенциальных доноров выявлены анти-ВГС, у 2,9% (4) – HbsAg. Еще у 1,5% (2) потенциальных доноров положительные результаты получены в двух или более тестах. Наличие положительных результатов в одном или более экспресс-тестах является основанием для отвода потенциального донора. В результате с помощью экспресс-диагностики инфекции у потенциальных доноров противопоказания для эксплантации органов для трансплантации выявлены в 26,5% случаев.

Все потенциальные доноры должны быть обследованы на предмет выявления возможных противопоказаний к донорству органов. Скрининг потенциальных доноров позволяет на начальном этапе исключить медицинские факторы, являющиеся противопоказанием к донорству. Одним из абсолютных противопоказаний к изъятию солидных органов является наличие маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса. На данном этапе донорского процесса экспресс-диагностика позволяет значительно снизить удельный вес изъятия инфицированных органов, что приводит к существенному снижению трудозатрат. Вместе с тем следует отметить, что это лишь первый этап обеспечения инфекционной безопасности трансплантации солидных органов, значительно сокращающий, но не ликвидирующий возможность эксплантации инфицированных органов.

Таким образом, обнаружение инфекций у потенциальных доноров является нередким противопоказанием к эксплантации органов и тканей для трансплантации.

ИТОГИ РАБОТЫ САМАРСКОГО ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЗА ШЕСТЬ ЛЕТ

Лосев И.И., Колсанов А.В., Миронов А.А., Попова С.И., Харитонов Б.И., Низамова Р.С., Яремин Б.И., Лимарева Л.В., Авдеева А.А., Бардовский И.А., Боряев Е.А., Мурушиди М.Ю., Шорохов Е.С., Гребенников В.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, Самарский центр трансплантации органов и тканей,
Самара

Реализация трансплантационной программы в Самарском регионе начата с момента выхода приказа Минздравсоцразвития РФ и РАМН № 31/2 от 20.01.2006 г., согласно которому ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Росздрава был включен в перечень учреждений здравоохранения, которым разрешено осуществлять забор, заготовку и трансплантацию донорских почек, печени, поджелудочной железы с закреплением деятельности на все субъекты Российской Федерации. В настоящее время в структуре центра имеется отделение забора органов, хирургическое отделение пересадки органов, нефрологическое отделение, амбулаторная служба для наблюдения больных с пересаженными органами.

За шесть лет работы, с апреля 2006-го по апрель 2012 гг., сотрудниками Самарского центра трансплантации органов и тканей выполнено 194 трансплантации почки: 3 от живого родственного донора, 191 – от трупного донора и 2 трансплантации трупной печени. Ежегодное количество операций определяется объемом финансирования программы трансплантации. Так, в 2010 г. было выполнено 40 пересадок почки (выделено 40 федеральных квот), а в 2011 г. – 32 пересадки почки (выделено 23 федеральные квоты и 9 региональных квот). Реальные возможности центра – выполнение около 50 трансплантаций почки в год. В Самаре и Самарской области в настоящее время активно действуют 5 баз донорства, но имеется реальная возможность увеличения их числа. В этом направлении осуществляется постоянная работа.

В центре ведется лист ожидания трансплантации почки, который включает в себя пациентов Самарской области, а также соседних регионов: Саратовской, Оренбургской, Пензенской, Ульяновской областей, республик Татарстан и Башкортостан. Все пациенты листа ожидания включаются в федеральный регистр Минздравсоцразвития России. В настоящее время в листе ожидания Самарского центра трансплантации находится более 120 пациентов, из которых 62 из других регионов. Следует отметить, что с конца 2011 г. отмечено стабильное опережение первично включенных пациентов в лист ожидания, которое составило около 8–10 пациентов в месяц, перед средним количеством выполняемых трансплантаций (3–4 операции в месяц). По итогам 6 лет работы из 194 трансплантаций почки 79 операций выполнено пациентам из других регионов.

За два последних года удалось преодолеть многие «болезни» становления центра, что положительно сказалось на результатах работы. Годичная выживаемость трансплантатов возросла с 89,4 до 97,5%. Практически полностью удалось завершить формирование коллектива центра, причем примерно 50% его – это молодые врачи, активно включившиеся в научную работу. Все врачи центра прошли профессиональную подготовку по вопросам трансплантации в ведущих московских и зарубежных трансплантационных центрах. За последние 2 года еще двое сотрудников хирургического отделения пересадки органов Самарского центра приступили к самостоятельному успешному выполнению пересадки почки. Таким образом, в центре имеется 3 бригады хирургов, выполняющих трансплантацию почки, и 1 бригада – трансплантацию печени.

СОСТОЯНИЕ ДОНОРСКОЙ СЛУЖБЫ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Сальмайер А.А., Пиминова Т.А., Галковский Н.К., Фильков А.П.,
Шимотюк А.В., Трунилин Н.К., Башев Н.Н., Шраер Т.И.*

ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово
Кемеровский центр трансплантации, Кемерово

Одним из сдерживающих факторов развития трансплантации является нехватка донорских органов и их качество. Дефицит донорских органов имеется во всех странах, при этом количество доноров колеблется от 10,7 на 1 млн населения (Великобритания) до 34,3 (Испания). В России эта цифра – 2,6. Однако, по данным отечественных исследователей (Санкт-Петербург), количество доноров для трансплантации может достигать 100 на 1 млн населения. Это прежде всего пациенты с изолированной черепно-мозговой травмой (ЧМТ), опухолью головного мозга или острым нарушением мозгового кровообращения.

На территории Кемеровской области находятся 9 лечебных учреждений, являющихся базами органного донорства. В 5 из них предусмотрено установление диагноза смерти донора на основании критериев смерти мозга.

По данным Кемеровского областного судебно-медицинского бюро, летальность от изолированной ЧМТ достигает 50 на 1 млн населения. Больные умирают в различных лечебных учреждениях области, в том числе имеется значительное число умерших в лечебных учреждениях, не являющихся базами органного донорства. Высокая летальность от ЧМТ заставляет искать решение данной проблемы. Одним из возможных путей решения могло бы быть создание центров по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи больным с ЧМТ на севере и юге области. Как показывает опыт, при таком подходе уменьшается летальность от ЧМТ, а при травме, не совместимой с жизнью, и неэффективности лечения улучшается выявление потенциальных доноров.

Анализ летальности по базам органного донорства, а это отделения реанимации, показал, что не все больные с тяжелой ЧМТ проходят по отделениям реанимации, а умирают в соматических отделениях и о наличии возможных потенциальных доноров в центр трансплантации не сообщается. Это должно расцениваться как неоказание специализированной медицинской помощи с соответствующими административно-правовыми выводами.

С целью улучшения качества оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи больным с ХПН необходимо:

- 1) изучить возможность оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с ЧМТ в г. Новокузнецке и г. Кемерово;
- 2) усилить контроль департамента за качеством работы донорских баз области.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ ДОНОРСТВА ПОЧКИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Корнилов Н.Г.¹, Судаков Н.П.^{1, 2}, Ежикеев С.А.¹, Павлюк А.Л.¹

¹ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск

² ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии»
Сибирского отделения РАМН, Иркутск

Необходимость увеличения количества трансплантаций в региональных центрах России очевидна. Во многом перспективы службы зависят от результатов выполненных операций.

Исходя из этого, первоначально в Иркутской области внедрена технология трансплантации почки от живого родственного донора. С 2003-го по 2007 гг. выполнено 16 операций. На данном этапе был сформирован коллектив специалистов, создана материально-техническая база, необходимые для внедрения в клиническую практику трансплантации почки от трупного донора.

Донорские базы Иркутского центра органного донорства организованы в 7 учреждениях Иркутской области, из которых 3 располагались в областном центре, 4 – в близлежащих районных больницах. Наиболее эффективными оказались донорские базы, близко расположенные к центру трансплантации. Успех работы определяется уровнем осведомленности персонала учреждений. Большинство (65%) изъятий проведено после констатации смерти мозга, остальные – после биологической смерти, что во многом предопределило хорошие результаты выполненных пересадок. Основными причинами смерти доноров были черепно-мозговая травма (48%) и сосудистое поражение головного мозга (29%). Медиана возраста составила 38 лет (максимальный возраст – 66 лет, минимальный – 19). Для подбора донора и реципиента использовали данные HLA-A-, B-антигенов и cross-match реакции. Доноры I (0) составляли (43%) и наиболее редкой – IV (AB) (11%). 27% были несовместимы с реципиентом по системе HLA, 46% были совместимы по 1 из HLA-антигенов, 16% – по 2 и 11% – по 3 HLA-антигенам. Обсуждаемая организация службы донорства позволила выполнять трансплантации с хорошими результатами: из всей совокупности трансплантатов 69,4% имели первичную функцию, 19,4% – отсроченную. У пациентов с отсроченной функцией трансплантата в 78,6% случаев наблюдали полное или частичное восстановление функции.

Успешные результаты работы регионального центра трансплантации позволили выполнять трансплантацию почки в оптимальном для региона количестве (20–25 операций в год).

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА В УСЛОВИЯХ ПРЕЗУМПЦИИ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

Денисов В.К., Захаров В.В., Захарова О.В.

Трансплантационный центр областного клинического территориального медицинского объединения, Донецк

В 1999 г. Верховная рада Украины приняла «Закон о трансплантации органов и других анатомических материалов человеку», одним из основных положений которого явилось введение смерти мозга в качестве критерия смерти человека и презумпции информированного согласия на посмертное донорство.

С целью оценки состояния и перспектив органного донорства нами проанализированы результаты работы Донецкого трансплантационного центра в новом нормативно-правовом поле.

Установлено, что изменение законодательной базы привело к снижению посмертного донорства и трансплантационной активности. С момента первой пересадки почки в 1986 г. до принятия Закона о трансплантации в 1999 г. в Центре было выполнено 380 трансплантаций почек. После принятия Закона за такой же срок (13 лет), несмотря на значительное увеличение затрат, произведено 273 трансплантации, хотя к моменту принятия Закона были созданы предпосылки для расширения трансплантационной активности. Введение презумпции информированного согласия на посмертное донорство предполагало более надежную защиту гражданских прав в условиях нестабильной экономики и отсутствия доверия к государственным структурам. Это потребовало переоценки качества сердечно-легочной реанимации, оснащенности отделений интенсивной терапии. Пришло понимание моральной и материальной неготовности к работе в новых условиях. Среди причин, препятствовавших реализации посмертного донорства, в 30% случаев начали фигурировать отказы родственников погибших дать согласие на посмертную органную донацию. Удельный вес этих отказов, скорее всего, намного больший, поскольку в случае выявления у донора ВИЧ, гепатитвирусных инфекций, полиорганной недостаточности или других противопоказаний для донорства этот вопрос в дальнейшем с родственниками не обсуждался по этическим соображениям.

В последние годы тенденцией стало увеличение доли родственного донорства с 1,3 до 54,6%. Возросла актуальность формирования положительного общественного мнения о трансплантологии и адаптации междисциплинарного взаимодействия к новым правилам. К настоящему времени во всех 38 больницах Донецкой области, отделения интенсивной терапии которых являются базами забора органов, изданы соответствующие приказы и созданы условия для диагностики смерти мозга. Введено преподавание трансплантологии интернам всех лечебных специальностей. Издано штатное расписание, предусматривающее круглосуточную работу сотрудников трансплантационного центра, выполняющих функции трансплантационной координации. Результаты трансплантаций доведены до уровня современных стандартов. По статистике на базах забора от поражений головного мозга ежегодно умирает более 600 пациентов, из которых 240 – являются потенциальными донорами. Вместе с тем опрос анестезиологов показал, что целенаправленная диагностика смерти мозга ими не ведется во многом из-за того, что они не считают это своей функциональной обязанностью. Участие персонала отделений интенсивной терапии в посмертном донорстве является сложной задачей. Интенсификацию труда необходимо оплачивать, и этот вопрос должен быть решен на государственном уровне. В перспективе оптимальным был бы законодательный возврат к презумпции согласия на посмертное органное донорство. Но независимо от того, произойдет это или нет, развитие

трансплантологии неизбежно будет продолжаться. Ключевым для организации органного донорства наряду с адекватным финансированием является введение диагностики смерти мозга в анестезиологические стандарты, а донорская активность должна стать одним из критериев качества работы отделения интенсивной терапии.

ПОПУЛЯЦИЯ ОРГАННЫХ ДОНОРОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Хубутия М.Ш., Виноградов В.Л., Гуляев В.А., Прокудин А.В.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Без знания и понимания донорского потенциала каждого конкретного лечебного учреждения невозможны планирование и организация эффективной трансплантологической помощи. В сообщении представлен опыт работы локальной группы координации органного донорства НИИ СП им. Н.В. Склифосовского по заготовке донорских органов за период 2008–2011 гг.

Проведен ретроспективный анализ 160 историй болезни и посмертных донорских карт потенциальных и актуальных доноров. Среди 160 потенциальных доноров 103 (64%) были мужчинами и 57 (36%) женщинами. Наиболее высокий процент мужчин наблюдался среди доноров, погибших в результате ЧМТ (80%). Средний возраст доноров составил 38,6 года. При этом 80% доноров были в возрасте от 18 до 50 лет (min = 19, max = 71). В 58% случаев доноры были жителями Москвы, в 9% случаев – Московской области, в 6% – других населенных пунктов РФ, в 7% – гражданами СНГ. В 20% личность доноров не была установлена.

Основными причинами смерти доноров были различные цереброваскулярные заболевания – 48,1% и черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 46,4%. В 3,1% случаев причиной смерти были первичные опухоли ГМ, на другие причины пришлось 2,5% наблюдений. В 20,6% от всех случаев доноры являлись пострадавшими в результате ДТП.

У 117 (72,6%) потенциальных доноров была диагностирована смерть мозга (ДСМ), у 43 (27,4%) доноров была констатирована биологическая смерть в результате необратимой остановки сердечной деятельности (ДНС). Средняя продолжительность ИВЛ у ДСМ, от момента ее начала до констатации смерти, составила $68,3 \pm 5,22$ ч. Наиболее часто встречаемыми нарушениями гомеостаза являлись гипернатриемия (47,8%) и гипергликемия (56,4%).

Число актуальных доноров составило 149 человек (93%). Всего было получено 433 органа: почка – 270; печень – 75; поджелудочная железа – 26; тонкая кишка – 1; сердце – 55; легкое – 6. В 8,2% случаев от одного донора был получен только 1 орган, в 39% – 2 органа, в 21,9% – 3 органа, в 16,4% – 4 органа, в 12,3% – 5 органов, в 2,1% – 7 органов.

Заключение

Таким образом, на основе представленного материала нами сделаны следующие заключения:

- наличие локальной группы координации органного донорства позволяет эффективно решать задачи по идентификации и ведению органных доноров;
- крупный многопрофильный стационар может являться эффективной базой органных доноров, позволяющей реализовывать любые трансплантологические программы;
- организация центров трансплантации органов целесообразна на основе или в кооперации с крупными многопрофильными стационарами;
- необходимо провести многоцентровые исследования, направленные на изучение потенциала органных доноров.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСПЛАНТ-КООРДИНАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ

Лавринюк Р.П., Юнес Н.Н., Шестюк А.М., Руммо О.О., Кирковский Л.В.

УЗ «Брестская областная больница», Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей, Минск

На заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ) в Республике Беларусь находится около 2515 пациентов, в Брестской области около 439 человек. Ежегодный прирост пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе составляет 30% от исходного количества пациентов на заместительной терапии, по Брестской области (население 1,1 млн человек) 93 пациента – гемодиализ (31 – перитонеальный). В связи с этим было принято решение о создании в мае 2011 г. первого в Республике Беларусь регионального отделения трансплантации почки на базе УЗ «Брестская областная больница». Выбор Брестской области в качестве первого регионального центра, занимающегося проблемами трансплантации органов, обусловлен в первую очередь эффективной работой в области органного донорства.

Трансплант-координационная служба в Брестской области является важнейшим звеном в оказании трансплантационной помощи населению Республики Беларусь: на ее долю по результатам первого квартала 2012 г. пришлось половина всех эксплантаций в РБ (из 74 эксплантированных органов и тканей в РБ – 37 из Брестского региона).

Наибольшая активность в констатации смерти пациента и выявлении трупных доноров принадлежит стационарам города Бреста и Пинской ЦРБ, где организация данного вопроса находится на достаточно высоком уровне, 60% всех трупных доноров региона. Данные результаты достигнуты за счет использования административного потенциала по созданию и эффективному функционированию службы трансплант-координации. Во всех районных больницах региона введены должности трансплант-координаторов, которые по совместительству занимают заведующие анестезиолого-реанимационных отделений. Немаловажную роль сыграло и включение в 2011 г. мероприятий по кондиционированию потенциальных доноров в разряд высокотехнологичных медицинских вмешательств, дающих право на увеличение заработной платы в 2,5 раза. Это позволило впервые в Республике Беларусь кондиционировать и эксплантировать органы, с дальнейшей пересадкой, детского возраста (до одного года). Впервые в РБ проводилось кондиционирование потенциального донора в возрасте 2 месяцев.

Открытие отделения трансплант-координации в регионе позволило увеличить число сообщений о потенциальных донорах в 4 раза – с 33 (2010 г.) до 124 (2011 г.), а об эффективных трупных донорах – в 3 раза – с 11 (2010 г.) до 33 (2011 г.), что составило 23,7 на 1 млн населения (РБ – 10,2).

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ДОНОРСКОЙ СЛУЖБЫ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Климушева Н.Ф., Серебряков И.Ю.

ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

Общая площадь Свердловской области составляет 200 тыс. кв. км. с населением 4,3 млн чел. Всем нам известна статистика, которая привязывает возможное количество доноров на млн населения. В разных странах она различна, но везде существует лимит донорского пула в зависимости от количества населения.

А что мы имеем? Мы имеем 4 донорские базы в Екатеринбурге: это клиники, оказывающие нейротравматологическую и нейрохирургическую помощь 1 340 000 жителей города.

Областные же ЛПУ, так же как и крупные лечебные учреждения Уральского региона, а СОКБ № 1 оказывает трансплантологическую помощь всем регионам, участия в органном донорстве не принимают. В результате мы имеем следующую статистическую картину – 22 донора по г. Екатеринбургу, 5 доноров по Свердловской области и 0,5 донора на млн жителей по Уралу.

Отделение хирургических методов изъятия и консервации органов и тканей создано при государственном учреждении здравоохранения – Свердловской областной клинической больнице № 1.

Работа отделения организуется на основе круглосуточных дежурств врача и операционной медсестры, которые, в зависимости от вида и объема предстоящей работы, формируют выездную бригаду, при необходимости в бригаду входит врач функциональной диагностики для проведения УЗИ сердца, печени, почек.

Основными задачами деятельности отделения являются организация работы по органному донорству в соответствии с существующим законодательством, нормализация межведомственных отношений между отделениями ЛПУ и бригадой забора органов, регламентация и проведение всех работ, связанных с органным донорством в ЛПУ.

Заключение

Существующая организационная структура донорской службы позволяет оказывать трансплантологическую помощь населению на базе Свердловской областной клинической больницы № 1, одновременно она же и ограничивает эффективность этой работы и расширение данной технологии в Уральском регионе.

СОХРАНЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИЗОЛИРОВАННЫХ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ С ПОМОЩЬЮ АППАРАТНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ EX VIVO: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Багненко С.Ф.¹, Резник О.Н.¹, Скворцов А.Е.¹, Ульянкина И.В.¹,
Логинов И.В.¹, Тутин А.П.¹, Ананьев А.Н.¹, Резник А.О.¹, Лопота А.В.²*

¹ ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ГНЦ «ЦНИИ робототехники и технической кибернетики», Санкт-Петербург

Введение

Главной причиной недоступности трансплантации органов всем нуждающимся пациентам является дефицит донорских органов, носящий транснациональный характер. Известно, что все трансплантаты не могут быть идеального качества. Снижение количества доноров со смертью мозга и критическая нехватка донорских органов в целом создают предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов. Единственным способом воздействия на такие донорские органы до операции является метод аппаратной перфузии как в теле донора, так и вне его (изолированная перфузия органа).

Материалы и методы

В феврале 2011 г. в СПб НИИ СП нашей группой была выполнена эксплантация с применением перфузионного протокола у асистолического донора. Эксплантация была выполнена после остановки кровообращения, проведения реанимационных мероприятий. Время первичной тепловой ишемии составило 65 мин. Трансплантаты было решено разделить следующим образом: левая почка помещалась в аппарат для проведения гипотермической аппаратной перфузии LifePort™, правая – в устройство для проведения изолированной нормотермической гемоперфузии. Перфузия донорских органов продолжалась 2 ч 10 мин.

Результаты

Оба трансплантата пересажены по стандартной хирургической технике. Реципиенты находились в листе ожидания СПб НИИ СП и подписали информированное согласие на трансплантацию почки от донора с необратимой остановкой кровообращения. Функция обоих трансплантатов была отсроченной, разрешение функции наступило на 14-е сутки в обоих случаях. К концу 1-го года после операции уровень креатинина сыворотки крови составляет 118 мкмоль/л у реципиента почечного трансплантата после гипотермической аппаратной перфузии и 120 мкмоль/л у реципиента почки, подвергшейся нормотермической изолированной гемоперфузии, что соответствует нормальным показателям функции трансплантата.

Выводы

Способ сохранения жизнеспособности изолированных донорских органов с помощью аппаратной нормотермической перфузии представляется перспективным методом расширения пула доступных донорских органов за счет использования доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИСМЫСЛОВОЙ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ПЕРФУЗИИ

*Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н.,
Тутин А.П., Скворцов А.Е., Резник А.О.*

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Перспективным резервом развития трансплантации является использование органов, полученных от доноров с расширенными критериями, или асистолических доноров, то есть доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Однако широкое их использование оказалось возможным лишь с внедрением в повседневную клиническую практику перфузионных методов восстановления и сохранения жизнеспособности органов до и после эксплантации. Результат пересадки таких органов может оказаться недолговременным, так как главным повреждающим фактором при работе с этой категорией доноров принято считать время отсутствия кровообращения и последующую реперфузию после выполнения пересадки. Наравне с устоявшимися представлениями о роли ишемически-реперфузионной травмы все большее внимание уделяется значению реализации сценариев программируемой клеточной гибели с последующим развитием фиброза в донорском органе, что оказывает неблагоприятное воздействие на результат трансплантации в долгосрочной перспективе. Перспективным способом фармакологического подавления экспрессии генов апоптоза и некроптоза является антисмысловая генная терапия с применением малых интерферирующих РНК (siRNA) и использованием феномена РНК-интерференции (RNAi). Существуют различные способы доставки малых РНК в клетку, самыми распространенными являются вирусные векторы, стабилизированные липосомы и так называемые «голые» siRNA. Основным препятствием для широкого использования РНК-интерференции в клинической практике является неспецифическая аккумуляция siRNA, ее нестабильность и разрушение при системном введении. Изолированная нормотермическая гемоперфузия донорских органов представляется наиболее перспективным способом доставки siRNA непосредственно в донорский орган, что позволяет блокировать экспрессию генов апоптоза и некроптоза, предотвращать развитие фиброза и, как следствие, увеличивать срок жизни донорских органов. Применение описанного метода терапии способно повысить доступность трансплантационной помощи всем категориям нуждающихся в ней граждан.

10 ЛЕТ ЦЕНТРУ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ: ОБОБЩЕНИЕ ОПЫТА

*Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е.,
Логинов И.В., Резник А.О., Тутин А.П., Ульянкина И.В.*

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Введение

В НИИ скорой помощи в течение 10 лет функционирует программа трансплантации органов. Целью данного исследования было обобщение опыта обеспечения региональных программ пересадки донорских органов, анализ внедрения системы трансплантационной координации, анализ 10-летнего опыта трансплантации почки, оценка результатов использования перфузионных технологий *ex vivo* и *in situ* при работе с асистолическими донорами, сравнение результатов пересадки почки от доноров со смертью мозга и от доноров с необратимой остановкой кровообращения, влияние отсроченной функции трансплантата на выживаемость, программы «old-to-old», минимизации режимов иммуносупрессии при пересадке органов от доноров с расширенными критериями, выживаемости трансплантатов и больных.

Материалы и методы

В течение 10 лет в центре трансплантации НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе было выполнено 378 эксплантаций от 378 эффективных доноров, в том числе от 150 доноров со смертью мозга. Получено 107 печеночных трансплантатов, 14 сердец, 756 почек. Обеспечена работа 4 региональных трансплантационных центров. Уровень донорства вырос с 3,2 на 1 млн до 10,2 на 1 млн за счет внедрения программы трансплантационной координации. Внедрение программ перфузионной реабилитации донорских почек позволило использовать 74 АСД, из них 52 за счет применения аппарата LifePort. Принятая программа «old-to-old» с системой селекции привела к использованию трансплантатов от 31 пожилого донора (60 лет и старше). 313 пересадок почки от трупных доноров. Выживаемость трансплантатов и больных была оценена по методу Каплана–Мейера на 1, 3 и 5-й годы после трансплантации почки.

Результаты

Внедрение программ трансплантационной координации и перфузионной реабилитации донорских органов (гипотермической перфузии *in situ* с использованием двухбаллонного трехпросветного катетера, нормотермической аппаратной гемоперфузии *in situ*, изолированной гипотермической, изолированной нормотермической аппаратной перфузии *ex vivo*) позволило увеличить количество доноров в 3,2 раза (10,2 на млн населения). Выживаемость пациентов и трансплантатов на 1, 3 и 5-й годы после трансплантации была 92, 88 и 82% и 87, 84 и 77% соответственно.

5-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК

*Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е.,
Логинов И.В., Резник А.О., Тутин А.П., Ульянкина И.В.*

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Введение

В НИИ скорой помощи с 2006 г. в работу донорской службы внедрена гипотермическая перфузия *ex vivo* с использованием аппарата LifePort. Целью данного исследования было обобщение опыта применения изолированной аппаратной гипотермической перфузии *ex vivo*, определение эффективности использования данного метода для увеличения сроков консервации донорских органов, оценка качества почечных трансплантатов, проведение их селекции, что позволило реализовать программы «old-to-old» трансплантации и пересадки органов от доноров с расширенными критериями. Выполнен сравнительный анализ результатов пересадки почки от стандартных асистолических доноров и от доноров с расширенными критериями.

Материалы и методы

В течение 5 лет в центре трансплантации НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе было выполнено 52 гипотермические перфузии *ex vivo* с использованием аппарата LifePort. Оценка качества почечного трансплантата проводилась на основании значений скорости потока и резистивного индекса (RI), а также темпов его снижения. Во всех случаях перфузия выполнялась раствором «Кустодиол» при температуре +4–7 °С. Тактика селекции трансплантатов была следующей: RI без динамики – отказ от трансплантации; снижение RI в 2–3 раза – пересадка одной почки; снижение RI на 25–35% – выполнение двойной трансплантации. В группе реципиентов, получивших трансплантаты от доноров с расширенными критериями с применением изолированной перфузии *ex vivo*, отмечалось достоверно меньшее количество отсроченных функций трансплантата в послеоперационном периоде (32,2%), чем в группе сравнения (стандартных асистолических доноров). При сравнении уровня креатинина у реципиентов почек от стандартных и с расширенными критериями асистолических доноров (АСД) на 90-е сутки степень влияния аппаратной перфузии на уровень снижения креатинина в различных группах оценивалась посредством дисперсионного анализа. Степень влияния аппаратной перфузии оказалась достоверно статистически значимой ($p < 0,0001$) и составила 28,6%. Также там, где применялась аппаратная перфузия, вне зависимости от характера функции трансплантата в послеоперационном периоде показатели креатинина восстанавливались быстрее к 21-м и 90-м суткам после операции. Внедрение алгоритмов аппаратной перфузионной селекции («тест-мониторинга» и «продолженной пульсативной перфузии») наряду с оценкой «нулевой» биопсии позволило выполнить трансплантацию от 31 пожилого донора (60 лет и старше) и реализовать программу двойной трансплантации почки.

Результаты

Использование изолированной аппаратной перфузии *ex vivo* позволяет увеличивать срок гипотермической консервации донорских органов, оценивать и влиять на качество почечных трансплантатов до пересадки, проводить их селекцию, достоверно улучшать функцию трансплантатов от доноров с расширенными критериями.

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ ГЕМОПЕРФУЗИЯ *IN SITU*: НОВАЯ МОДЕЛЬ АСИСТОЛИЧЕСКОГО ДОНОРСТВА

Багненко С.Ф., Резник О.Н., Скворцов А.Е., Логинов И.В.,
Ананьев А.Н., Резник А.О., Ульянов И.В., Тутин А.П.

ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Введение

Доступность трансплантационной помощи напрямую зависит от количества и качества донорских органов. Доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения являются перспективным ресурсом донорства. С 2009 г. нами разработана и внедрена новая модель асистолического донорства с использованием нормотермической гемоперфузии *in situ* с трансмембранной оксигенацией и удалением лейкоцитов (НГТОиУЛ) для восстановления и сохранения жизнеспособности ишемически поврежденных донорских органов.

Цель исследования

Оценить результаты применения НГТОиУЛ в клинической практике.

Материалы и методы

В работе использованы результаты эксплантации почек от 22 доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения (средний возраст – $41,8 \pm 2,1$ года), у которых применялся разработанный протокол НГТОиУЛ, в одном случае на «доперфузионном» этапе было использовано автоматическое устройство для проведения непрямого массажа сердца Auto Pulse. В группу сравнения вошли 74 донора с констатированной смертью мозга (средний возраст – $45,18 \pm 1,2$ года). Группа реципиентов почек от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности получила название исследуемой ($n = 44$) (средний возраст – $49,3 \pm 1,4$ года), а группа реципиентов почек от доноров со смертью мозга – группы сравнения ($n = 92$) (средний возраст – $42,1 \pm 1,2$ года).

Результаты

Среднее время первичной тепловой ишемии составило $61,4 \pm 4,5$ мин, при этом продолжительность нормотермической гемоперфузии *in situ* – $145,5 \pm 6,1$ мин. В 14 случаях во время гемоперфузии отмечен спонтанный диурез более 100 мл. Немедленная функция трансплантата наблюдалась в 21 случае (47,7%). Первично не функционирующих трансплантатов не было. К концу первого года наблюдения были зафиксированы один ранний и два поздних криза отторжения (6,8%). Годичная выживаемость трансплантатов составила 95,5% ($n = 42$). К концу третьего месяца уровень сывороточного креатинина был $0,122 \pm 0,008$ ммоль/л, в то же время уровень сывороточного креатинина к концу первого года составлял $0,116 \pm 0,004$ ммоль/л, что статистически не различалось с группой сравнения – $0,113 \pm 0,004$ и $0,115 \pm 0,004$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Выводы

Применение нормотермической гемоперфузии в теле донора (*in situ*) является единственным способом восстановления и сохранения жизнеспособности органов от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения до начала операции эксплантации. Новая модель асистолического донорства позволяет увеличить количество качественных трансплантатов более чем на 30%.

2.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

AB0-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

*Сушков А.И., Шаршаткин А.В., Морозов Б.Н.,
Куприянова А.Г., Пулькова Н.В., Мойсюк Я.Г., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Интенсивное развитие прижизненного донорства – один из подходов к решению глобальной проблемы дефицита органов для трансплантации. На протяжении долгого времени несовместимость донора и реципиента по группе крови считалась абсолютным противопоказанием к пересадке органов, что во многом ограничивало пул потенциальных родственных доноров.

На основании внушительного зарубежного опыта с марта 2011 г. программа трансплантации почки от живого родственного донора (ЖРД) нашего Центра была расширена за счет выполнения AB0-несовместимых трансплантаций. В качестве предоперационной подготовки использовали комбинацию ритуксимаба, сеансов специфической анти-A/B-иммуноадсорбции и/или плазмафереза, сывороточного иммуноглобулина в сочетании с трехкомпонентной иммуносупрессивной терапией такролимусом (Так), мофетила микофенолатом (ММФ) и метилпреднизолоном (МП). Индукцию иммуносупрессии проводили базиликсимабом. В посттрансплантационном периоде пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию: Так + ММФ + МП с постепенным снижением доз препаратов.

С марта 2011-го по апрель 2012 г. выполнено 9 AB0-несовместимых трансплантаций от ЖРД. Возраст реципиентов от 11 до 45 лет (медиана 24 года). Исходный титр анти-A/B-антител находился в пределах от 1:2 до 1:1024. Во всех наблюдениях за счет предоперационной подготовки, длительность которой составила в среднем 19 ± 7 дней ($M \pm SD$), удалось достигнуть целевого значения титра анти-A/B-антител – 1:8 и ниже. Функция всех трансплантатов немедленная. В одном наблюдении ранний послеоперационный период осложнился развитием острого гуморального отторжения, которое было эффективно купировано. Инфекционных осложнений не отмечено ни у одного из реципиентов.

К настоящему времени длительность наблюдения за пациентами составляет от 1 до 14 месяцев (медиана 8 мес.). Все трансплантаты функционируют. Скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по формуле MDRD, на момент последнего визита составляют 41–76 мл/мин · м² (медиана 53 мл/мин · м²). При сравнении результатов AB0-несовместимых и AB0-совместимых трансплантаций почки от ЖРД, выполненных в нашем Центре в период с марта 2011-го по апрель 2012 г., статистически значимых различий не выявлено.

Мы считаем, что AB0-несовместимая трансплантация почки от ЖРД, несмотря на более высокий риск развития иммунологических осложнений, является перспективным направлением клинической трансплантологии, позволяющим увеличить доступность трансплантации почки и при этом обладающим всеми преимуществами пересадки почки от родственного донора.

РЕЗУЛЬТАТЫ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕХНИКИ ДОНОРСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ

*Ефимкин А.С., Шаршаткин А.В., Корнилов М.Н.,
Чичкин И.С., Малахов А.Г., Галлямов Э.А., Мойсюк Я.Г.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Открытая донорская нефрэктомия (ОН) длительное время являлась стандартной процедурой при выполнении родственной трансплантации почки. За последние 3 года нами выполнено 120 лапароскопических мануально-ассистированных нефрэктомий (ЛМАН). Учитывая известные преимущества прижизненного донорства, представляется интересным проследить влияние техники донорской нефрэктомии на результаты трансплантации почки.

Проведен анализ результатов 250 трансплантаций с использованием ОН и 120 трансплантаций с использованием ЛМАН. Исследуемые группы доноров и реципиентов были сопоставимы по основным демографическим показателям, а также анатомическим особенностям почечных трансплантатов. Отношение использованных правых и левых почек не отличалось между группами ОН и ЛМАН. Пересадка почки осуществлялась по стандартной методике в подвздошную область реципиента.

При использовании ОН время операции находилось в пределах от 70 до 245 мин ($161 \pm 33,8$). При ЛМАН продолжительность операции сократилась до 60–180 мин (110 ± 19) ($p < 0,05$). Период первичной тепловой ишемии в обеих группах сопоставим и составил от 60 до 260 с (170 ± 55) при ЛМАН, от 30 до 240 с (115 ± 45) при ОН ($p > 0,05$). Время консервации почечного трансплантата при ЛМАН составило от 35 до 270 мин ($118 \pm 43,5$), при ОН – от 40 до 315 мин (127 ± 67) ($p > 0,05$). Отсроченная функция почечного трансплантата, потребовавшая проведения сеансов гемодиализа, отмечена в 4 наблюдениях в группе ЛМАН (3,3%) и в 20 случаях (8%) в группе ОН ($p > 0,05$).

При открытой технике изъятия почки в раннем послеоперационном периоде утрачено 4 трансплантата. При эндоскопической методике утрачено также 4 трансплантата, два из которых – по причине тромбоза артерии, один был расценен как первично-нефункционирующий и один вследствие возврата основного заболевания. Один случай тромбоза почечной артерии был диагностирован в течение первых суток после трансплантации. В другом наблюдении почечный трансплантат, имевший дополнительную нижнеполюсную артерию, демонстрировал немедленную функцию. Однако на 12-е послеоперационные сутки развилась клиника мочевого затека, при ревизии раны выявлен инфаркт нижнего полюса почки по причине тромбоза нижнеполюсной артерии. Урологические осложнения, потребовавшие хирургической коррекции, в группе ОН были у 13 (5,2%) больных, в группе ЛМАН – у 3 (2,5%) ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты трансплантации в группе ЛМАН не отличаются от таковых при заборе органа традиционным способом. Метод нефрэктомии не оказывает влияния на частоту урологических осложнений и отсроченную функцию трансплантата. ЛМАН является методом выбора при выполнении донорской нефрэктомии, особенно с учетом преимуществ для донора.

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОНОРСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ОТКРЫТЫМ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИМ СПОСОБАМИ

*Ефимкин А.С., Шаршаткин А.В., Корнилов М.Н.,
Чичкин И.С., Малахов А.Г., Галлямов Э.А., Мойсюк Я.Г.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Более десяти последних лет реализация направления родственной трансплантации почки остается приоритетной в нашем центре. С 2009 г. мы применяем лапароскопическую мануально-ассистированную технику донорской нефрэктомии (ЛМАН). Переход к эндоскопической технике донорской нефрэктомии был основан на многочисленных данных зарубежных авторов о преимуществах данного метода.

Нами проведен анализ осложнений 250 нефрэктомий, выполненных открытым способом (ОН), и 120 ЛМАН. Сравнимые группы не различались по основным демографическим показателям доноров, а также анатомическим особенностям почечных трансплантатов.

Из наиболее серьезных послеоперационных осложнений при ЛМАН у 4 доноров (3,3%) было отмечено кровотечение из ложа удаленной почки, что в 2 случаях потребовало проведения релапароскопии, в 1 случае – лапаротомии и в 1 случае – консервативной гемостатической терапии. При ОН клиника кровотечения была зафиксирована у 11 (4,2%) доноров, в 2 наблюдениях потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Осложнений со стороны послеоперационной раны в группе ЛМАН не было, тогда как при ОН у 11 (4,4%) доноров отмечалось поверхностное инфицирование раны, у 1 (0,8%) – глубокое инфицирование, повлекшее вторичное заживление раны.

Из нехирургических осложнений при ОН наиболее часто наблюдалось развитие экссудативного плеврита со стороны нефрэктомии – 14 (5,6%), при ЛМАН наблюдали нижнедолевую пневмонию у 1 донора и 4 (3,3%) случая реактивного плеврита. Поздние хирургические осложнения, такие, как вентральные грыжи, в группе ЛМАН до настоящего времени не отмечены, тогда как в группе ОН у 2 доноров наблюдалось образование послеоперационных грыж в сроки от года до 3 лет после операции. Из осложнений, характерных для лапароскопических вмешательств у доноров-мужчин, в 4 наблюдениях отмечены орхалгии слева более 2 недель. Лихорадка неинфекционного генеза в течение первых 2–5 суток после операции встречалась с одинаковой частотой в обеих группах и саморазрешалась без антибактериальной терапии.

При сравнении структуры и частоты периоперационных осложнений, включая серьезные хирургические осложнения, при ОН и ЛМАН существенных различий не было. Инфекционных раневых осложнений со стороны ЛМАН до настоящего времени отмечено не было.

На наш взгляд, дальнейшее накопление опыта, прецизионное выполнение ЛМАН, приведет к снижению числа хирургических осложнений.

Существенным преимуществом ЛМАН является сокращение сроков пребывания в стационаре и трудовой реабилитации.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ 20 ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ HAND-PORT АССИСТИРОВАННЫХ НЕФРЭКТОМИЙ У ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Слободин Ю.В., Дубров В.И., Калачик О.В., Руммо О.О.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Цель

Показать опыт внедрения hand-port ассистированных нефрэктомий у живого родственного донора на примере выполнения первых 20 операций.

Пациенты и методы

За период с августа 2010-го по май 2012 гг. выполнено 20 лапароскопических hand-port ассистированных нефрэктомий у живого родственного донора (2 из 10 в 2010 г., 7 из 8 в 2011 г. и 11 из 11 за 5 месяцев 2012 г.). Из них было выполнено 17 заборов левой почки и 3 забора правой почки. В 6 случаях забираемая почка имела 2 отдельные артерии (основную и нижнеполюсную), в 2 случаях наблюдался короткий общий ствол почечной артерии (до 10 мм) с последующим делением на 2 артерии, и в 1 случае у забираемой почки были 3 почечные вены. С целью клипирования почечной артерии и вены во всех случаях использовались клипсы hem-o-lok по две на каждый сосуд. В двух случаях симультанно была выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. В 19 случаях имел место трансабдоминальный доступ, в 1 случае – ретроперитонеальный.

Результаты

Все доноры почки были выписаны в удовлетворительном состоянии. Средний возраст родственных доноров составил $46,9 \pm 10,1$ года. Средний индекс массы тела составил $26,5 \pm 7,8$. Средняя длительность операции составила $180,6 \pm 75,3$ мин. Средняя длительность послеоперационной госпитализации составила $6,8 \pm 3,2$ дня. Средняя длительность тепловой ишемии забираемой почки составила $227,7 \pm 140$ с. Средняя длительность холодовой ишемии почек составила $171,3 \pm 128,7$ мин. В 19 случаях имела место немедленная функция трансплантата почки у реципиента и в одном случае – отсроченная, с последующим полным восстановлением ее функции. Полностью отсутствовали интраоперационные осложнения, не было конверсии на открытый метод нефрэктомии. Только в одном случае имело место раннее послеоперационное осложнение в виде гематомы в зоне операции объемом до 200 мл, что не потребовало повторного оперативного вмешательства, и пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Выводы

Опыт выполнения первых 20 лапароскопических hand-port ассистированных нефрэктомий у живых родственных доноров показал высокую безопасность данного метода для донора, возможность получения качественного почечного трансплантата при выполнении малотравматического доступа, быструю реабилитацию доноров почки в послеоперационном периоде. Также параметры функции трансплантата почки после ее имплантации были удовлетворительными. Выполнение лапароскопических hand-port ассистированных нефрэктомий у живых родственных доноров позволит повысить количество и качество выполняемых трансплантаций почки.

ОПЫТ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

*Медведев В.Л., Арепьева О.В., Куринная В.П., Михайлов И.В.,
Стреляев А.И., Дмитренко Г.Д., Гердель Е.В., Волков С.Н.*

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского»
Департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар
Краевой уронефрологический центр, Краснодар

Трансплантация почки является методом выбора лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). К концу 90-х гг. были достигнуты хорошие показатели выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов. Успехи трансплантации почки, тем не менее, привели к тому, что лист ожидания на операцию ежегодно неуклонно растет во всем мире. В России ежегодно выполняют около 900 трансплантаций почек.

Все вышесказанное послужило основанием для развития трансплантологии в Краснодарском крае. С октября 2009-го по апрель 2012 г. (30 мес.) сделано 120 трансплантаций почек. С октября по декабрь 2009-го выполнено 5 трансплантаций, в 2010 и 2011 гг. – соответственно 47 и 51, а за первый квартал 2012 г. – 17 трансплантаций почек, из них одна совместно с трансплантацией поджелудочной железы. До оперативного лечения на заместительной почечной терапии находились 110 человек, из них на программном гемодиализе – 76, перитонеальном диализе – 34, консервативно велись 7 реципиентов. Максимальный диализный стаж составлял 7 лет. Возраст реципиентов – от 18 до 59 лет (средний возраст – 38 лет). Число женщин и мужчин составляло соответственно 46 и 71. Заболевания у реципиентов, приведшие к почечной дисфункции, следующие: хронический гломерулонефрит – 80, ВАРМС – 21, хронический интерстициальный нефрит – 4, симптом Гудпасчера – 2, ренопривное состояние вследствие мочекаменной болезни – 1, амилоидоз – 1, ревматоидный артрит – 1, сахарный диабет II типа – 3, болезнь Бехтерева – 1, системная красная волчанка – 1, гипертоническая болезнь – 1. Совместимость реципиента с донорской почкой была следующая: АВ0 + 4 HLA – 4, АВ0 + 3 HLA – 32, АВ0 + 2 HLA – 41, АВ0 + 1 HLA – 22 реципиента. Не совместимые по группе: 2 HLA – 8, 3 HLA – 3 реципиента. Длительность полиурической стадии от 3–4 дней до 2–3 недель, 12 человек (10%) получали антидиуретический гормон до 1,2 мг/сут. В раннем послеоперационном периоде отмечены следующие осложнения: ОПН трансплантата – 2,5%, циклоспориновая интоксикация – 3,4%, криз отторжения – 12%. Ранние хирургические осложнения (31,8%) следующие: кровотечение – 1, околопочечная гематома – 1, лимфоцеле – 17, раневая инфекция – 3, лимфорея – 19 (больше 10 дней), ревизия трансплантата – 1, трансплантатэктомия – 1. Поздние осложнения после трансплантации почки: лимфоцеле – 4, стриктура уретероцистоанастомоза – 1, фиброз мочеточника – 2, острый пиелонефрит – 1, хроническая мочевиная инфекция – 29, трансплантатэктомия в поздние сроки – 2. Потеря функции аллотрансплантата с продолжением ПГД – 5 чел. (3 – инфекция, 1 – острое КС-резистентное отторжение). Смерть с функционирующим почечным трансплантатом в течение 1 года после трансплантации наступила у 4 чел. (2 – острая кишечная инфекция, 1 – tbc брюшины, 1 – суицид). На амбулаторном наблюдении сегодня находится 109 человек с функционирующим почечным трансплантатом.

Показатели послеоперационной выживаемости трансплантатов и послеоперационных осложнений сопоставимы с общемировыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТДАЛЕННОЙ ПЯТИЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ В ФБУЗ «ПРИВОЛЖСКИЙ ОКРУЖНОЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР» ФМБА РОССИИ

Липатов К.С.¹, Васенин С.А.¹, Загайнов В.Е.²

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр»

Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород

² ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

Нижний Новгород

Современная пересадка почки обеспечивает высокое качество жизни пациентам с терминальной ХПН. Этот метод заместительной почечной терапии признан лучшим. В ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России программа трансплантации почек развивается в течение 5 лет, общее количество пересаженных почек превысило цифру 100.

Цель работы

Оценить результаты 5-летней отдаленной выживаемости пересаженных почек и реципиентов трансплантата почки в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России.

Материалы и методы

В исследование были включены 103 пациента после трансплантации почки в период 2006–2011 гг. в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России. Средний возраст реципиентов составил $38,01 \pm 8,76$ года. Мужчины/женщины – 59/44. Среди включенных в исследование пациентов пересадки от живого родственного донора составили 50, от «посмертного» донора – 53. Все реципиенты получали стандартную иммуносупрессивную терапию: индукция анти-CD-25-моноклональными антителами + ингибитор кальциневрина + производные микофеноловой кислоты + метилпреднизолон. Выживаемость трансплантатов и пациентов рассчитывалась по методу Каплана–Мейера. Для расчетов и построения графиков применялась статистическая программа Statistica 8.0.

Результаты

Проведенный анализ выявил, что 87% пациентов, перенесших пересадку почки в нашем ЛПУ, имели хорошую функцию трансплантата.

При анализе причин потери трансплантата наиболее частыми были: самовольная отмена иммуносупрессии – 2 случая, рецидив ФСГГ – 1 случай и *de novo* IgA-нефропатия – 1 случай.

При этом частота реакций отторжения трансплантированной почки (100% подтверждены морфологически) составляла 5–7% и распределялась следующим образом: по клеточному типу – 4,8%, по гуморальному – 1,9%.

При клеточном варианте отторжения преобладали легкие и умеренные изменения. Отторжение по гуморальному или смешанному типу поддавалось терапии сложнее. Вместе с тем в настоящее время ни в одном из случаев острое отторжение не привело к полной потере функции трансплантата.

При этом пятилетняя выживаемость самих пациентов, перенесших трансплантацию почки, составила 98,9%. Причиной смерти в данном случае послужили тяжелые инфекционные осложнения.

Выводы

1. Отдаленная пятилетняя выживаемость трансплантатов почки в ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России составила 87%, а самих реципиентов – 98,9%.
2. Основными причинами потерь трансплантата явились самовольное прекращение приема иммуносупрессивных препаратов и гломерулярные повреждения пересаженной почки, как возвратные, так и развившиеся *de novo*.

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ В БЛИЖАЙШЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Смоляков А.А., Сохов Р.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

В настоящее время отсутствует общепринятая тактика при выборе метода заместительной почечной терапии в ближайшем периоде после трансплантации почки (ТП) для больных, получающих перитонеальный диализ (ПД). Ряд трансплантационных центров избегает продолжения ПД после ТП в связи с потенциальной опасностью развития инфекционных осложнений, свойственных ПД.

Для оценки возможности продолжения ПД после ТП нами было проведено ретроспективное исследование результатов лечения 96 пациентов, получающих этот вид заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Длительность лечения ПД перед ТП составила в среднем $18,56 \pm 17,09$ месяца. В 45,7% случаев отмечалась первичная функция ренального трансплантата (РТ). У 52 (54,3%) больных был продолжен ПД, медиана периода проведения до начала устойчивого восстановления функции РТ составила 7 суток (от 1 до 35 суток). Нормализация функции РТ в этой подгруппе наблюдалась в среднем на $9,27 \pm 7,48$ сутки, после чего в течение недели проводились удаления перитонеальных катетеров.

Среди осложнений ПД были отмечены отек передней брюшной стенки и вытекание диализата через кожные швы, которые зафиксированы у 2 (3,84%) пациентов; кроме того, в 1 (1,92%) случае отмечено вытекание диализата через дренажную трубку в раннем послеоперационном периоде. Пациенты были переведены на ГД. Инфекционных осложнений, связанных с экстраперитонизацией диализата, отмечено не было. Следует отметить, что непосредственной причиной этих осложнений явилось интраоперационное повреждение брюшины. В остальных 94,24% случаев проведение ПД в ближайшем периоде после ТП не сопровождалось какими-либо инфекционными и хирургическими осложнениями.

Частота инфекционных, урологических и хирургических осложнений (не связанных с видом ЗПТ) достоверно не различалась у больных с первичной функцией ренального трансплантата и пациентов, которым в период восстановления функции РТ проводился ПД.

Таким образом, доля осложнений ПД в исследуемой группе невысока, а осложнений, угрожающих жизни реципиентов или функции РТ, не зафиксировано. Продолжение ПД в период восстановления функции РТ возможно и целесообразно у пациентов с отсутствием интраоперационных повреждений брюшины.

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ РАЗВИТИИ КРИЗИСА ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Уренков С.Б., Фоминых Н.М., Пасов С.А., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантация почки на сегодняшний день является методом выбора в лечении больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, который позволяет заметно улучшить качество жизни, способствует более полной социальной реабилитации этой категории больных. Одним из главных факторов, вызывающих гибель функционирующей почечной ткани у реципиента после трансплантации, является острое отторжение. Количество и тяжесть перенесенных острых реакций отторжения напрямую имеет корреляцию с потерей массы действующих нефронов и длительностью выживания трансплантата. Большое значение в современной диагностике состояния почечного трансплантата (ПТ) и исследовании эффективного почечного кровотока имеет ультразвуковое исследование (УЗИ), которое является высокоинформативным, безболезненным, неинвазивным методом, позволяющим проводить динамическое наблюдение.

Для оценки состояния ПТ, помимо исследования в реальном масштабе времени (с оценкой размеров ПТ: толщины паренхимы, индекса пирамид мозгового вещества, состояния чашечно-лоханочной системы), большое внимание уделялось изучению артериального кровотока ПТ (основного ствола артерии, сегментарных, междолевых и дуговых артерий) в режимах спектрального доплера, цветного картирования и энергетического доплера. При этом оценивался качественный анализ спектрограмм (достаточный уровень конечной диастолической скорости, непрерывный характер кровотока и звуковой сигнал) и количественный (скоростные показатели, индекс периферического сопротивления). УЗИ ПТ выполнено 18 пациентам. Исследование проведено в различные сроки после операции – от 1 месяца до 2 лет. У 2 из 18 пациентов, при наличии клиники отторжения ПТ, выявлено увеличение объема, толщины паренхимы и индекса пирамид мозгового вещества почки, а также повышение периферического сопротивления в сегментарных артериях до 0,8, редукция диастолического потока в междолевых артериях, гемодинамически значимый стеноз основной почечной артерии (при этом регистрировался турбулентный кровоток до 210 см/с). У 7 из 18 пациентов, при отсутствии клиники отторжения, определялось увеличение индекса периферического сопротивления во внутрипочечных сосудах (междолевых и сегментарных) до 0,7, при этом размеры ПТ, толщина паренхимы и индекс пирамид мозгового вещества были не изменены. У остальных 9 пациентов при отсутствии клинических признаков отторжения определялось повышение индекса периферического сопротивления только в дуговых артериях без нарушения кровотока по междолевым, сегментарным и основной артериям.

У реципиентов почечного трансплантата целесообразно проводить УЗ-исследование ПТ и особенно внутрипочечного кровотока, которое позволяет достаточно точно и рано на этапе до проявления первых клинических симптомов выявить признаки развития отторжения ПТ.

ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ ПОЧКИ

Войлокова Р.Я., Хоробрых В.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва
ФГБУЗ «Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства России», Москва

Фторхинолоны (ФХ) широко используются при лечении сепсиса, хламидиоза, микоплазмоза и других заболеваний. Они обладают иммуномодулирующими свойствами, в частности, способны вызывать синтез ИЛ-2, активацию Т-лимфоцитов. Иммуномодулирующее действие ФХ у больных с пересаженной почкой на фоне интенсивной иммунодепрессивной терапии практически не исследовано. В работе представлены сведения о влиянии офлоксацина и таваника на течение раннего посттрансплантационного периода у больных с пересаженной почкой.

Материалы и методы

62 реципиента с аллотрансплантатом почки получали иммунодепрессивную терапию: циклоспорин А, селлсепт или азатиоприн, преднизолон и гуманизированные моноклональные антитела – симулект или зенапакс. Больных обследовали с помощью биохимических, гематологических и иммунологических методов. Проводилось ультразвуковое исследование аллотрансплантата почки.

Результаты

Офлоксацин и таваник вызывали у реципиентов практически идентичные изменения. Повышение уровня креатинина зарегистрировано у 28 (45,16%) из 62 больных. Оно не зависело от продолжительности курса лечения, что указывало на индивидуальную чувствительность организма реципиента. Уровень мочевины повышался у 13 (20,97%) больных. Увеличение аллотрансплантата при ультразвуковом исследовании наблюдали у 25 (40,32%) обследованных. Повышение уровня креатинина, мочевины и увеличение размеров трансплантата было расценено как криз отторжения у 12 (19,36%) больных. У 4 больных острый криз отторжения развился в первые четверо суток после назначения ФХ, у остальных – с 7-х по 21-е сутки после назначения препаратов. Клинические проявления криза отторжения коррелировали со стимулирующим влиянием ФХ на синтез ИЛ-1, ИЛ-2 и его рецептора, ИЛ-6 и ФНО- α . У 38 больных с бескризовым течением концентрация ИЛ-1, ИЛ-2 и рецептора ИЛ-2 были на уровне достоверности ($p \leq 0,5$) и у 12 – повышены достоверно ($p < 0,05$), что, по-видимому, также указывает на индивидуальную чувствительность организма больных к фторхинолонам. У 14 (22,58%) больных изменений лабораторных показателей не отмечено. Увеличение концентрации ИЛ-2, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α было связано с активацией Т-лимфоцитов и повышением функциональной активности нейтрофилов, макрофагов, клеток эндотелия сосудов. Указанные показатели были достоверно увеличены ($p < 0,01$) у больных с ранним кризом отторжения.

Следует отметить, что назначение больным симулекта/зенапакса способствовало, в некоторой степени, нейтрализации активирующего действия ФХ. Это проявлялось в том, что изменение лабораторных показателей не сопровождалось ухудшением клинического состояния больных.

Заключение

Изученные фторхинолоны могут оказывать активирующее действие на иммунную систему у больных с аллотрансплантатом почки даже на фоне жесткой иммунодепрессивной терапии в ранний посттрансплантационный период. Целесообразно дальнейшее изучение этого действия в отношении и других ФХ.

ТРЕХЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ РЕЦИПИЕНТАМИ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

*Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Ульянов И.В.,
Логинов И.В., Скворцов А.Е., Резник А.О., Тутин А.П.*

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

С 2009 г. в НИИ СП применяется разработанный протокол селекции и использования почек, полученных от доноров с расширенными критериями, основанный на методе оценки качества донорского органа по результатам аппаратной гипотермической перфузии почек в устройстве Life Port™, дополненным результатами экстренного патоморфологического исследования почечной ткани (экспресс-биопсии). В результате применения данного метода почечные трансплантаты, полученные от 21 донора с расширенными критериями (средний возраст $61 \pm 1,1$ года), использованы для трансплантации 31 реципиенту старшей возрастной группы – в возрасте от 60 до 71 года (средний возраст $64,3 \pm 0,8$ года). При этом 24 реципиентам выполнены стандартные трансплантации, а 7 реципиентам – двойные трансплантации почек.

Пациенты получают стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (неорал, ММФ, метипред). За время трехлетнего наблюдения один пациент умер через 11 месяцев после трансплантации в результате развившегося ОНМК, у одного реципиента после двойной трансплантации почек на фоне хронической нефропатии трансплантатов развился рецидив ХПН III ст. через 47 месяцев после операции, в связи с чем больному возобновлена заместительная терапия программным гемодиализом. У остальных 29 реципиентов за время наблюдения отмечается общее удовлетворительное состояние на фоне удовлетворительной функции почечных трансплантатов, средний уровень креатинина составляет $145 \pm 51,4$ мкмоль/л, в том числе у 6 реципиентов из их числа, которым выполнена двойная трансплантация, средний уровень креатинина составляет $135 \pm 35,3$ мкмоль/л.

Таким образом, трехлетняя выживаемость реципиентов старшей возрастной группы составила 99,7%, а выживаемость почечных трансплантатов 98,7%.

Увеличение числа больных старшего возраста, получающих лечение диализом, а также удовлетворительные результаты пересадки почек пациентам старшей возрастной группы позволили сформировать отдельный лист ожидания из реципиентов старше 60 лет. На сегодняшний день лист ожидания из реципиентов старшего возраста составляет 14–18% от общего городского листа, а возраст пациентов составляет от 60 до 74 лет.

Для достижения удовлетворительных результатов выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов необходимо более тщательное обследование и предоперационная подготовка больных старшей возрастной группы.

Возможность использования почек от доноров с расширенными критериями, в частности от доноров пожилого возраста, позволяет увеличить число эффективных доноров, а также улучшить качество оказания трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы, число которых в листе ожидания почечного трансплантата неуклонно растет с каждым годом.

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО ЛАБОРАТОРНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ NGAL

Катин М.Л., Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Введение

NGAL – биологический продукт, синтезируемый эпителием почечных канальцев в ответ на их повреждение. В настоящее время NGAL позиционируется в качестве наиболее раннего маркера острого повреждения почек.

Цель исследования

Определить влияние полного пережатия НПВ на функцию почек в послетрансплантационном периоде у реципиентов печени. Оценить возможности прогноза послеоперационного острого повреждения почек с использованием нового биологического маркера NGAL.

Материалы и методы

В исследование включен 31 пациент, которому выполнялась трансплантация печени без сохранения нативной нижней полой вены в период с июля 2011-го по март 2012 г. Возраст 42 ± 7 лет, MELD 21 ± 4 , ЦВД на этапе гепатэктомии 4 (2–7). Для оценки влияния повреждающих факторов на функцию почек после операции был произведен забор проб мочи в следующие временные промежутки: перед операцией (NGAL-0, базальный уровень), после реперфузии (NGAL-R, для оценки влияния низкого ЦВД на этапе гепатэктомии), через 2 часа после реперфузии (NGAL-2, для оценки влияния полного пережатия НПВ в агепатический период), через 6 часов после реперфузии (NGAL-6).

Результаты

Уровень NGAL-R был выше, чем NGAL-0 (табл. 1), однако у всех пациентов уровень NGAL был в пределах нормальных значений, что свидетельствует об отсутствии влияния низкого ЦВД на повреждение почечного эпителия. Уровень NGAL-2 был значительно выше, чем NGAL-0 и NGAL-R, при этом у 13 пациентов он был выше верхней границы нормы. Среднее значение NGAL-6 было ниже, чем NGAL-2.

Таблица 1

Динамика уровня NGAL в моче

Показатель	NGAL-0	NGAL-R	NGAL-2	NGAL-6
Концентрация, нг/мл	30 (7–76)	59 (26–127)	189 (58–817)*,**	94 (38–247)

Примечание. Данные указаны как среднее (максимум–минимум).

* $p < 0,05$ при сравнении с NGAL-0.

** $p < 0,05$ при сравнении с NGAL-R.

Ни одному из пациентов в послеоперационном периоде не потребовалось проведение ЗПТ. У пациентов с NGAL-2 выше нормы минимальная СКФ, СКФ на 14-е и 30-е сутки не отличались от соответствующих показателей пациентов, у которых NGAL-2 был в норме (табл. 2).

Корреляция между значением NGAL-2 и минимальной СКФ отсутствует – $r_s = 0,21$.

Таблица 2

Сравнение СКФ у пациентов с NGAL-2 в норме и выше нормы

	NGAL-2 выше нормы	NGAL-2 в норме	Mann-Whitney, p
СКФ-min	54 (17–155)	62 (26–173)	0,357
СКФ-14	87 (20–240)	81 (29–205)	0,286
СКФ-30	92 (40–255)	97 (44–269)	0,459

Примечание. Данные указаны как среднее (максимум–минимум).

Выводы

Полное пережатие НПВ приводит к повреждению почечного эпителия, но не сказывается на функции почек в раннем послеоперационном периоде. Повышение NGAL выше нормы не позволяет спрогнозировать ухудшение функции почек.

ИММУНОГЕНЕТИКА И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ
ИММУНОСУПРЕССИИ

*Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б.,
Морозова В.В., Апанасенко Н.В., Мелюкова Ю.Ф.,
Попова Л.К., Мацуленко Е.Н., Парфенова А.С., Белянкина Л.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Потеря аллотрансплантата трупной почки в ближайшем послеоперационном периоде демонстрирует выраженную связь с несовместимостью реципиента и донора трансплантата по общим (public) аллоэпитопам молекул HLA класса I, иммунное распознавание которых рестрицировано по HLA-DR-фенотипу реципиента. Ранее нам удалось обнаружить и описать несколько иммуногенных HLA-комбинаций (Абрамов В.Ю., 2008, 2010). В данной работе мы исследовали эффективность индукционной терапии анти-CD25-моноклональными антителами при трансплантации трупной почки в зависимости от присутствия иммуногенных HLA-комбинаций.

Все пересадки (n = 532) были выполнены в нашем центре в 1996–2009 гг. Реципиенты получали неорал + аза + стероиды (n = 138) или неорал + ммф + стероиды (n = 394). Профилактика отторжения анти-CD25-моноклональными антителами проведена в 138 случаях. Пересаженный орган считали утраченным при возврате реципиента к заместительной терапии гемодиализом или в случае смерти больного с функционирующим трансплантатом. Актуарияльная выживаемость (среднее ± ст. ошибка среднего) трансплантатов вычислена методом моментов Каплана–Мейера. Достоверность различий в выживаемости оценена критерием Гехана. Полученные результаты приведены в таблице.

Иммуногенная HLA-комбинация	Анти-CD25-антитела	n	1-годовая выживаемость трансплантата	p
Нет	Нет	257	88 ± 2%	0,35
Нет	Да	89	85 ± 4%	
Да	Нет	137	71 ± 4%	0,046
Да	Да	49	83 ± 5%	

В целом, трансплантаты, пересаженные в отсутствие иммуногенной HLA-комбинации несовместимого аллоэпитопа и HLA-DR-антигена реципиента, продемонстрировали более высокую выживаемость, нежели трансплантаты, пересаженные при наличии иммуногенной комбинации. Вместе с тем применение анти-CD25-моноклональных антител не обеспечило прироста выживаемости для первых, однако оказалось весьма эффективным для вторых, достоверно повысив выживаемость в среднем на 12%. Таким образом, следует сделать вывод, что при пересадке несовместимого трансплантата иммуногенетические особенности реципиента и донора трансплантата позволяют дифференцированно подойти к выбору схемы иммуносупрессии и персонализировать ее.

КАСКАДНАЯ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА С ВЫСОКИМ РИСКом РАЗВИТИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Кантария Р.О., Пасов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Одной из актуальнейших и пока не решенных задач современной трансплантологии остается преодоление иммунологического конфликта «донорский орган – организм хозяина», поскольку именно отторжение (острое или хроническое) является основной причиной потери трансплантатов. Одним из современных, селективных и высокоэффективных методов уменьшения активности иммунологического конфликта является каскадная плазмафильтрация.

Цель исследования

Оценить безопасность и эффективность каскадной плазмафильтрации у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы

Исследования проведены у 12 пациентов, перенесших типичную трансплантацию трупной почки. Каскадную плазмафильтрацию (КПФ) проводили на аппарате OctoNova с плазмафильтром и сепаратором компонентов плазмы (Asachi). Показаниями для проведения процедуры считали совпадение только по одному HLA-антигену, повторную трансплантацию, наличие предсуществующих антител. Процедуру использовали также для лечения криза отторжения в раннем послеоперационном периоде. КПФ проводилась до достижения устойчивого снижения титра антител, как правило 3–4 сеанса. Стандартная иммуносупрессия включала такролимус, микофенолаты и кортикостероиды. Индукционная терапия проводилась моноклональными анти-CD25-антителами и метилпреднизолоном.

Исследовали концентрацию иммуноглобулинов G, M до, после КПФ и через 10 дней после проведения процедур. Был использован иммуноферментный анализ (ИФА) для анализа гуморального фона реципиента. Также определяли концентрации общего холестерина, триглицеридов, общего белка, такролимуса.

Результаты

Нежелательных явлений при КПФ отмечено не было, переносимость процедуры хорошая. После процедур отмечено снижение концентрации иммуноглобулинов классов G и M. Впоследствии они оставались стабильными с небольшим недостоверным ростом к 10-м суткам. В течение 3 месяцев наблюдения функция трансплантата оставалась стабильной. КПФ практически не снижала концентрацию компонентов иммуносупрессии – коррекция дозы ингибиторов кальциневрина в период проведения процедур не потребовалась ни у одного больного. Помимо этого у всех больных после проведения сеансов КПФ отмечено выраженное снижение общего холестерина на 40% и триглицеридов на 69%, что расценено как один из положительных эффектов процедуры.

Выводы

КПФ позволяет эффективно и безопасно снизить высокие титры циркулирующих антител, что сопровождается уменьшением активности гуморального звена иммунитета реципиента. Применение КПФ позволяет улучшить результаты трансплантации почки путем уменьшения риска развития и повышения эффективности лечения иммунологических осложнений.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНОЙ АНУРИЕЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

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

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, Самарский центр трансплантации органов и тканей,
Самара

Состояние нижних мочевых путей существенно влияет на результаты трансплантации почки. Урологические осложнения составляют, по данным литературы, от 2,5 до 20%, при этом потери трансплантата достигают 30%. Особенно актуальны эти проблемы для пациентов, длительно находившихся на заместительной почечной терапии, с длительной анурией – более трех лет, с диурезом менее 300 мл.

Цель исследования – улучшить результаты лечения при трансплантации почки у пациентов с длительной анурией за счет внедрения способа диагностики и лечения данной категории больных.

В Самарском центре трансплантации органов и тканей (далее Центр) с апреля 2006-го по апрель 2012 гг. выполнено 194 трансплантации почки. В Центре разработан и внедрен в практику способ лечения больных с длительной анурией. Способ состоит из трех этапов: дооперационного, периоперационного и послеоперационного. Дооперационный этап: в листе ожидания выявляются пациенты с длительной анурией; выполняется комплекс урологических исследований с определением функционального состояния нижних мочевыводящих путей; проводится санация, подготовка мочевого пузыря с помощью физиотерапии, фармакотерапии. Периоперационный этап: выполняется комплекс урологических исследований с определением функционального состояния нижних мочевыводящих путей; проводится коррекция плана лечения; во время операции выполняется биопсия стенки мочевого пузыря; формируется оптимальный вид пузырно-мочеточникового анастомоза. Послеоперационный этап: выполняется поэтапная «тренировка» мочевого пузыря; при необходимости дополняется физиотерапией, фармакотерапией; повторно выполняются специальные исследования нижних мочевыводящих путей.

В исследование было включено 74 пациента с длительной анурией, прооперированных с 2006-го по 2010 г. В исследовании выделено 2 группы.

Первая группа без специального лечения – 27 человек, вторая группа с проведенным специальным обследованием и лечением – 47 человек.

В первой группе урологические осложнения отмечены в 9 (33,3%) случаях, из них 4 привели к потере трансплантата. Однолетняя выживаемость трансплантата составила 83,3%.

Во второй группе урологические осложнения отмечены в 6 (12,8%) случаях. Потеря трансплантата не было. Однолетняя выживаемость трансплантата составила 94,4%.

Таким образом, применение разработанного нами способа диагностики лечения больных с длительной анурией при трансплантации почки повышает выживаемость трансплантата на 10% и снижает количество урологических осложнений в 2,5 раза. Кроме того, данный способ позволяет снизить сроки пребывания пациентов в стационаре и расходы на их лечение.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГУМОРАЛЬНОГО ОТПОРЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

Румянцев А.Л.¹, Бологов А.А.¹, Валов А.Л.¹, Байдун Л.В.¹, Грачева Л.А.¹, Кугушев А.Ю.¹, Лукьянова Е.Г.¹, Молчанова Е.А.¹, Столяревич Е.С.²

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Острое гуморальное отторжение трансплантата (ОГОТ) – одна из самых сложных и тяжелых форм отторжения, которая не поддается лечению стандартной иммуносупрессивной терапией. ОГОТ проявляется поражением трансплантата с характерной гистологической картиной и, как правило, появлением донорспецифических антител (ДСА) в крови. Выживаемость трансплантатов у взрослых и детей, перенесших ОГОТ, несмотря на различные подходы к лечению, остается низкой.

Материалы и методы

За период с 2009-го по 2012 гг. в отделении по пересадке почки ФГБУ «РДКБ» наблюдалось 4 девочки 10, 13, 15 и 16 лет, у которых после АТПП развилось ОГОТ. У всех детей на момент трансплантации кросс-матч был отрицательным, количество несовпадающих антигенов варьировало от 3 до 6. У одной больной АТПП была повторная. У 3 детей функция трансплантата была первичной, у одной – отсроченной. Индукция иммуносупрессии проводилась поликлональными антителами и метипредом. Поддерживающая иммуносупрессия – програф, преднизолон, майфортин. У двух детей ОГОТ возникло в раннем послеоперационном периоде и сочеталось с высоким титром предсуществующих антител (более 30%) на момент АТПП, у остальных – через 1 и 1,5 года после АТПП. Во всех случаях ОГОТ было доказано морфологически и сопровождалось снижением функции трансплантата. Лечение ОГОТ включало пульс-терапию метипредом, поликлональными антителами (трех больным), введение ритуксимаба, внутривенного иммуноглобулина. В одном случае проведено 5 сеансов плазмообмена. Введение препаратов производилось согласно рекомендациям Stanley C. Jordan et al., 2010. Функция трансплантата оценивалась по креатинину крови и скорости клубочковой фильтрации, мониторировался уровень донорспецифических антител, субпопуляций лимфоцитов. Все пациенты с целью профилактики цитомегаловирусной и пневмоцистной инфекции получали валганцикловир и бисептол в течение 6 месяцев.

Результаты

Уровень креатинина у детей на момент развития ОГОТ составлял 483 ± 256 мкмоль/л. На фоне лечения у всех детей функция трансплантата восстановилась до удовлетворительной: креатинин снизился до 121 ± 28 мкмоль/л, протеинурии не было. После введения ритуксимаба у всех детей CD20-лимфоциты оставались сниженными более 4 месяцев. У трех из четырех больных отмечено значительное снижение ДСА I и II класса. У двух больных в срок 3 и 4,5 месяца после ОГОТ развилось острое клеточное отторжение трансплантата, подтвержденное гистологически, купированное пульс-терапией метипредом. Побочных реакций от введения ритуксимаба отмечено не было.

Выводы

Таким образом, лечение ОГОТ с использованием метипреда, ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина после АТПП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде позволило добиться 100% годичной выживаемости больных и трансплантатов. Учитывая риск развития ОГОТ у детей с высоким титром предсуществующих антител, в индукцию иммуносупрессии целесообразно включать однократное введение ритуксимаба и иммуноглобулина.

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Россоловский А.Н., Захарова Н.Б., Гордеева В.А.,
Полозов А.Б., Хотько Д.Н., Новожилова М.В., Мартынов В.Н.*

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Клинические проявления острого криза отторжения не всегда отчетливо дифференцируются с нефротоксичностью ингибиторов кальциневрина, хирургическими и инфекционными осложнениями. Своевременно не распознанное иммунологическое повреждение, нередко протекающее субклинически на фоне современных иммуносупрессивных протоколов, приводит к прогрессированию хронической трансплантационной нефропатии. Ключевым звеном в дебюте развития острого отторжения является миграция моноцитов в тубулоинтерстициальное пространство с исходом в нефрофиброз. Доказано, что наиболее мощным фактором хемотаксиса и активации моноцитов является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1). Имеются данные о прямой зависимости между степенью моноцитарно-макрофагальной инфильтрации тубулоинтерстиция и экспрессией MCP-1 в крови и моче.

Цель работы

Изучить возможность использования MCP-1 в качестве неинвазивного маркера острого отторжения почечного трансплантата.

Материалы и методы

В исследование вошли 44 пациента, которым в период с 2006-го по 2011 гг. выполнена трансплантация почки от живого родственного донора. Большинство пациентов составляли мужчины – 26 (59%). Средний возраст больных – 36 ± 8 лет. Все обследованные имели удовлетворительную инициальную функцию трансплантата с нормализацией уровня сывороточного креатинина ко 2–4-му дню после операции. Протокол иммуносупрессии включал индукцию анти-CD25+, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин/такролимус), производные микофеноловой кислоты. Всем больным, кроме стандартного посттрансплантационного мониторинга, с интервалами в 2–3 дня проводились заборы проб мочи, которые в последующем подверглись твердофазному иммуноферментному анализу. Пациенты разделены на 2 группы. Первая включала 18 человек с клинически стабильным течением посттрансплантационного периода. Вторая группа включала 26 пациентов с клиническими признаками дисфункции почечного трансплантата. Контролем служили результаты обследования 5 практически здоровых добровольцев.

Результаты исследования

Концентрация MCP-1 у реципиентов на дооперационном этапе не имела достоверных различий. Уровень MCP-1 в группе здоровых добровольцев составил 214 ± 39 пг/мл. У 15 пациентов 2-й группы дисфункция трансплантата была связана с диагностированным кризом отторжения, потребовавшим пульс-терапии стероидами. Среди этих больных в 5 случаях клинические признаки отторжения подтверждены данными нефробиопсии. Концентрация MCP-1 у данных пациентов достигла $741,6 \pm 46$ пг/мл, что достоверно выше, чем у больных 1-й группы (331 ± 92 пг/мл). При эффективной противокризисовой терапии наблюдалось снижение экскреции MCP-1 практически до уровня 397 ± 7 пг/мл, который сохранялся на протяжении 1–3 месяцев после проведения лечения.

Вывод

Увеличение экскреции MCP-1 с мочой свыше 400 пг/мл может использоваться как ранний неинвазивный маркер острого отторжения почечного трансплантата.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ОТТОРЖЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ларионова С.Н.

Клиника ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, отделение ультразвуковой и функциональной
диагностики, Самара
Самарский центр трансплантации органов и тканей, Самара

Актуальность

В настоящее время трансплантация почки является «золотым стандартом» в лечении пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. В мировой практике ультразвуковое исследование рассматривается как один из ведущих неинвазивных методов мониторингирования функции почечного трансплантата. Оно позволяет диагностировать не только состояние трансплантата, но и осложнения в различные сроки после операции.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку результатов серошкального сканирования с доплеровским картированием и биопсии почечного трансплантата в диагностике реакции острого отторжения.

Материалы и методы исследования

В Самарском центре трансплантации органов и тканей с апреля 2006-го по апрель 2012 г. выполнено 194 трансплантации почки. Все пациенты в посттрансплантационном периоде получали 4-компонентную иммуносупрессивную терапию. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование, которое включало в себя изучение размеров трансплантированных почек, толщины и эхогенности коркового слоя, объемной скорости кровотока по почечной артерии, скоростных параметров внутрипочечного кровотока с расчетом пульсаторного и резистивного индексов. В данное исследование вошли 32 пациента с подозрением на острую реакцию отторжения почечного трансплантата, которым для верификации диагноза проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) трансплантата. По данным УЗИ у них определялось увеличение размеров почки, ее шаровидная форма, снижение или повышение эхогенности коркового слоя, увеличение размеров пирамидок и снижение их эхогенности, появление эхонегативных локальных зон в коре и паренхиме, неоднородная структура коры. При доплерографическом исследовании у больных с подозрением на острую реакцию отторжения почечного трансплантата систолическая скорость кровотока (V_s) в корковом слое снижалась до 0,2 м/с, диастолическая скорость (V_d) до 0,03 м/с; резистивный индекс (R_i) возрастал до 0,9, пульсаторный индекс (P_i) – до 2,3.

Полученные результаты и их обсуждение

Результаты ультразвукового исследования успешно коррелировали с данными биопсии у 27 из 32 больных (85%), которым впоследствии было проведено лечение острой реакции отторжения (чувствительность = 0,85). Из 32 ультразвуковых исследований 5 (15%) дали либо ложноположительные (3), либо ложноотрицательные (2) результаты.

Выводы

Ультразвуковое исследование является достоверным в диагностике острой реакции отторжения почечного трансплантата. Точность данного метода составляет 85%.

ВЛИЯНИЕ РАЗНОНАПРАВЛЕННЫХ ТЕНДЕНЦИЙ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ДИСФУНКЦИЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Денисов В.К., Голубова Т.С., Мицук Я.Г.

Трансплантационный центр областного клинического территориального медицинского объединения, Донецк

Целью настоящего исследования явился анализ особенностей восстановления функции почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде у пациентов различных клинических групп и ретроспективная интерпретация полученных данных. Изучены результаты 195 трансплантаций почек, выполненных нами пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Реципиенты были разделены на две группы:

I группа – 125 больных, оперированных в 1999–2004 гг.;

II группа – 70 больных, оперированных в 2008–2011 гг.

Между пациентами обеих групп имели место следующие значимые отличия: их возраст в первой группе колебался от 12 до 62 лет, во второй группе – от 7 до 71 года. В первой группе доминировали трансплантации от трупных доноров (76,8% случаев), во второй группе – от родственных доноров (72,9% случаев). В первой группе трансплантации выполняли пациентам с гломеруло- и пиелонефритом. Во второй группе у 12 пациентов дополнительно имели место следующие факторы риска: диабет у 8 пациентов, системная красная волчанка в 2 случаях, амилоидоз в одном случае и замена аортального и митрального клапанов вследствие септического эндокардита за 4 месяца до трансплантации в одном случае. В первой группе после трансплантации с целью иммуносупрессии применяли неорал, имуран или селлсепт и преднизолон (метипред). При отторжении иммуносупрессия дополнялась антительными антилимфоцитарными препаратами. Во второй группе во всех случаях на этапе индукции применяли анти-CD-25-моноклональные антитела (зенапакс, симулект), базовую иммуносупрессию осуществляли с использованием неорала, селлсепта или майфортика и медроло. Первичная функция почечного трансплантата имела место в 89 (71,2%) случаях в первой группе и у 58 (82,9%) пациентов второй группы. Изучение суточного диуреза, концентрации креатинина в крови и моче позволило выделить четыре варианта клинического течения отсроченной функции почечного трансплантата в виде: 1) анурии; 2) олигурии; 3) нормурии; 4) вторично отсроченной функции, когда после нескольких суток полиурии суточный диурез уменьшался вплоть до анурии. Нами установлена ведущая роль ишемии в развитии первично отсроченной функции почечного трансплантата. Поэтому анурия при пересадке почки от родственного донора является очень вероятным признаком сосудистого тромбоза. При вторично отсроченной олигоанурии основной причиной было отторжение, и этот клинический вариант дисфункции имел место только в первой группе. Выживаемость пациентов при отсроченной функции в первой группе составила 80,6%, во второй группе, во многом благодаря отсутствию гнойно-септических осложнений, – 100%.

Таким образом, в течение последнего десятилетия в рамках влияния разнонаправленных тенденций отмечено увеличение количества первично функционирующих почечных трансплантатов, что обуславливает лучшие стартовые возможности для долгосрочной реабилитации реципиентов.

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ветчинникова О.Н., Крстич М., Кулибаба С.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Развивающиеся в раннем послеоперационном периоде инфекционно-воспалительные осложнения, наряду с острым канальцевым (тубулярным) некрозом пересаженной почки, урологическими осложнениями, лимфоцеле, вирусной инфекцией и др., во многом определяют ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки.

В исследование были включены 149 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, которым выполнена аллогенная трансплантация почки. Из них 36 больных получали постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) и 113 – программный гемодиализ (ГД). Всем больным выполнено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. У 15 реципиентов ренального трансплантата (РТ) в комплексное лечение инфекционно-воспалительных осложнений включены методы квантовой гемотерапии: фракционный способ экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови (ЭУФОК) и экстракорпоральное гелий-неоновое лазерное облучение крови (ЭЛОК).

Инфекционно-воспалительные осложнения диагностированы у 14,9% (22) реципиентов: пиелонефрит трансплантата – 6,1% (9), пневмония – 5,4% (8), раневая инфекция – 3,4% (5). Частота и структура инфекционно-воспалительных заболеваний оказались сопоставимыми как у больных, получавших ПАПД, так и у больных на ГД – 5,4 и 6,2%, 5,4 и 5,4%, 2,7 и 3,6% соответственно. Реципиенты имели однотипный низкий уровень активности защитных систем – относительная направленность фагоцитарной способности лейкоцитов периферической крови выявлялась только по параметру показателя фагоцитоза, тогда как индекс и завершенность характеризовались низкими цифрами. Проведение курса ЭУФОК и ЭЛОК приводило к увеличению активности отдельных систем антиинфекционной защиты – повышению завершенности фагоцитоза, интенсивному нарастанию уровней нормальных бактериальных антител грам-отрицательного и грамположительного спектра действия, перераспределению иммуноглобулинового баланса, которое достигало статистического уровня к 7–10-му дню. Положительная динамика проявлялась снижением вязкости крови после каждой процедуры и более медленной нормализацией индексов агрегации и деформации эритроцитов к концу курса, причем у больных, получавших ЭЛОК, устойчивое снижение и нормализация гемореологических параметров наступало на несколько (2–5) дней позже, чем у больных, получавших ЭУФОК. В группе больных, не получавших курсы квантовой гемотерапии, регистрировалась более медленная динамика клинических проявлений инфекционно-воспалительного осложнения, иммунологических и реологических показателей.

Таким образом, частота и структура инфекционно-воспалительных осложнений раннего послеоперационного периода у реципиентов РТ не зависит от модальности предтрансплантационной диализной терапии.

РУТИННОЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Россоловский А.Н., Полозов А.Б., Королев А.Ю., Хотько Д.Н., Мартынов В.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России, Саратов
НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, Саратов

Урологические осложнения (УО) после трансплантации почки остаются серьезной клинической проблемой и составляют, по данным мировой статистики, от 3,7 до 16,6%. Наиболее распространенными УО являются мочевые свищи и мочеточниковая обструкция в области антирефлюксного туннеля. Большинство подобных осложнений встречается в течение первых месяцев после операции, нередко являясь основной причиной утраты почечного трансплантата.

В настоящее время подавляющее число трансплантационных центров для профилактики и лечения данных осложнений успешно применяют наружные и внутренние мочеточниковые стенты, способствующие существенному снижению числа УО при использовании последних. При этом отсутствует единое мнение в отношении оптимальной продолжительности мочеточникового дренирования. Ряд исследователей сходится во мнении, что длительное послеоперационное применение мочеточниковых стентов приводит к увеличению частоты мочевой инфекции.

Цель исследования

Оценить влияние превентивного использования двойного J-образного стента при трансплантации почки от родственного донора на частоту возникновения урологических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы

В клинической больнице им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского с 2006-го по 2011 гг. выполнено 52 трансплантации почки от живого родственного донора. Большинство пациентов составляли мужчины (56,6%). Средний возраст больных – $36 \pm 7,5$ года. Ретроспективное исследование ближайшего послеоперационного периода (1–3 месяца) было проведено на 2 группах больных: 1-я группа – 37 пациентов, у которых в качестве профилактической меры использовались двойные J-образные мочеточниковые стенты 16 см № 6 Ch, и 2-я группа – без дренирования. Сроки установки стента колебались от 2 до 6 недель и зависели от степени лейкоцитурии, наличия мочевой инфекции и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, применяемой иммуносупрессии, а также используемой хирургической техники. Для восстановления непрерывности мочевыводящих путей трансплантата в обеих группах использовались как традиционная уретеронеоцистостома (УНЦС) с антирефлюксным механизмом, так и первичный пиелоуретероанастомоз с предварительным выполнением ипсилатеральной нефрэктомии.

Результаты и обсуждение

Среди обследуемых пациентов урологические осложнения, потребовавшие активных хирургических действий, развились у 3 больных 2-й группы (5,76%). У двух пациентов с УНЦС возникла обструкция дистальной части мочеточника в области туннеля, потребовавшая в обоих случаях чрескожной нефропиелостомы трансплантата. У одного больного сформирован межмочеточниковый анастомоз с внутренним дренированием стент-дренажом, у второго пациента, несмотря на интенсивное консервативное лечение, развился острый гнойный пиело-

нефрит трансплантата с летальным исходом. У одного пациента 2-й группы развился мочевой свищ, ликвидированный чрескожной установкой стент-дренажа. В 1-й группе достоверно чаще (74,3 и 23,5%; $p \leq 0,05$) имели место эпизоды мочевой инфекции в виде бессимптомной бактериурии и лейкоцитурии, не оказывающие значимого влияния на функцию трансплантата и ликвидированные стандартной медикаментозной терапией после удаления стента.

Продолжительность стентирования составила в среднем $24 \pm 3,8$ суток, что требовало более длительной катетеризации мочевого пузыря (до 7 суток). При нахождении катетера в мочевых путях более 4 недель после трансплантации (12 больных 2-й группы) явления лейкоцитурии и бессимптомной бактериурии отмечались у всех больных, что требовало более продолжительной противомикробной терапии.

Выводы

1. Применение стент-дренажей в раннем посттрансплантационном периоде сокращает число УО.
2. Продолжительность пребывания мочеточникового катетера более 4 недель сопровождается увеличением частоты мочевой инфекции.

К ВОПРОСУ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Сайдулаев Д.А., Шаршаткин А.В., Илжанов М.И.,
Милосердов И.А., Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Урологические осложнения по-прежнему остаются актуальной проблемой при трансплантации почки (ТП). Нами изучены факторы, определяющие частоту ранних (до 30 дней после ТП) осложнений. С января 2011-го по апрель 2012 г. в нашем Центре выполнена 161 пересадка почки. Первичную ТП выполнили 143 больным (88,8%), повторные – 28 пациентам (11,2%). В 69 случаях (42,9%) трансплантаты получены от живых родственных доноров, в 92 случаях (57,1%) – от трупных доноров. У 13 реципиентов (8,1%) отмечены урологические осложнения: мочевого затек – 11 случаев, обструкция мочеточника – 2 случая. В 5 (7,2%) наблюдениях урологические осложнения развились у пациентов, получивших трансплантат от живого родственного донора, в 8 (8,7%) – от трупного донора. Причиной мочевого затека в 5 наблюдениях явился некроз дистального отдела мочеточника, в 6 – дефект пузырно-мочеточникового анастомоза. 10 пациентам была выполнена реконструкция анастомоза со стентированием верхних мочевых путей трансплантатов. В 3 наблюдениях выполнено антеградное стентирование мочевых путей. Потерь трансплантатов по причине урологических осложнений не было. Анализ предоперационных данных группы пациентов без урологических осложнений и группы с осложнениями не показал достоверных различий по таким параметрам, как возраст, длительность заместительной почечной терапии диализом, доля пациентов с повторной ТП, время холдовой ишемии при трансплантации от трупного донора, причины развития терминальной стадии ХПН, тип донора ($0,210 \leq p \leq 0,813$).

В 27 наблюдениях (16,8%) во время трансплантации пузырно-мочеточниковый анастомоз выполняли с применением мочеточникового стента, который удаляли на 18–21-е сутки. Ретроспективный анализ предоперационных данных группы пациентов с мочеточниковым стентом (группа I) и группы пациентов, которым интраоперационно не устанавливали мочеточниковый стент (группа II), показал, что пациенты в первой группе были старше – $39,1 \pm 12,9$ года против $33,5 \pm 12,3$ года ($p = 0,030$); дольше находились на диализе – 22,0 месяца (медиана) против 12 месяцев (медиана) ($p = 0,019$); доля трансплантатов от трупных доноров была выше – 70,4 против 54,5% в группе II ($p = 0,038$). Среди пациентов I группы в раннем послеоперационном периоде урологических осложнений не было. Также не отмечалось увеличения частоты эпизодов мочевого инфицирования. Частота ранних урологических осложнений варьировала в зависимости от хирурга, выполнявшего трансплантацию, – от 3,6 до 13,7% ($p = 0,062$). При этом варьировала и частота использования стентов: от 12,7% – при частоте осложнений 3,6% до 23,5% – при частоте осложнений 13,7% ($p = 0,147$).

Таким образом, решение о стентировании следует принимать индивидуально, исходя из опыта хирурга, предоперационных данных о реципиенте и интраоперационной оценки качества слизистой оболочки, объема мочевого пузыря, а также состояния мочеточника трансплантата. Мы рекомендуем рутинное использование мочеточниковых стентов хирургам, осваивающим трансплантацию почки.

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Синютин А.А., Крстич М., Кантария Р.О., Янковой А.Г.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Несмотря на постоянно улучшающиеся результаты, достигнутые при трансплантации почки, в клинической трансплантологии остается ряд серьезных проблем, не имеющих окончательного решения. Различные виды специфических осложнений не только отрицательно влияют на функцию почечного трансплантата и его выживаемость, но и в ряде случаев становятся причиной гибели пациентов. Из них первое место занимают урологические осложнения, доля которых составляет 5–8%.

Целью нашего исследования было изучение частоты урологических осложнений за 5-летний период. В исследование было включено 169 больных, которым выполнена трансплантация почки по поводу хронической почечной недостаточности. Урологические осложнения развились у 6,1% (10) больных. Причинами явились: инфекции мочевых путей и послеоперационной раны, приведшие к несостоятельности мочеточнико-пузырного анастомоза, некроз мочеточника, уролитиаз. На протяжении всего наблюдения только в трех случаях были выполнены реконструкции неоцистоуретероанастомоза с лоханочно-мочеточниковым стентированием. В одном случае было выполнено только лоханочно-мочеточниковым стентированием и в случае резекции мочеточника с конкрементом и последующим формированием неоцистоуретероанастомоза. Наша хирургическая тактика при некрозе мочеточников заключалась в выполнении нефрэктомии на стороне ТП с последующим использованием собственного мочеточника для формирования неопиелоуретероанастомоза со стентированием. Обязательно всем больным проводилась катетеризация мочевого пузыря.

Если проводилось повторное хирургическое вмешательство, заключительным этапом являлась тщательная санация забрюшинного пространства и адекватное дренирование. Лечение гнойных осложнений после реконструкции, безусловно, требовало применения современных антибактериальных препаратов последнего поколения. У всех пациентов результаты реконструктивных операций были успешными. Все больные выписаны с удовлетворительной функцией трансплантата примерно на 57 ± 7 -е сутки. Следует отметить, что полученные данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что при урологических осложнениях в посттрансплантационном периоде (0–1,5 месяца) ранние реконструктивные операции являются методом выбора хирургического лечения.

Таким образом, на наш взгляд, ранние хирургические вмешательства способствуют выживанию реципиента и сохранению функционального состояния ренального трансплантата. Представленные наблюдения свидетельствуют о том, что консервативное лечение и отсроченное оперативное вмешательство у данной категории больных могут привести к потере функционирующего трансплантата и стать угрозой для жизни реципиента.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА ТРАНСПЛАНТАТА

Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П.

ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский
Кафедра урологии Волгоградского государственного медицинского университета,
Волгоград

Введение

Урологические осложнения после трансплантации почки в настоящее время могут являться причиной потерь трансплантата. В основе развития стриктур мочеточника в отдаленном периоде лежит хроническая ишемия стенки мочеточника. Единственным эффективным методом коррекции протяженных стриктур является создание анастомоза между лоханкой трансплантата и ипсилатеральным мочеточником реципиента. Выполнение этого обширного оперативного вмешательства в условиях иммуносупрессивной терапии травматично для пациента, послеоперационный период может осложниться раневой инфекцией, несостоятельностью швов раны и т. д.

Материалы и методы

Пациентка К., 51 год, в 2003 г. по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности выполнена трансплантация трупной почки в левую подвздошную область. В январе 2012 г. выявлена гидронефротическая трансформация трансплантата, облитерация мочеточника трансплантата, была установлена нефростома. С учетом протяженности облитерации было решено сформировать уретеропиелоанастомоз с собственным мочеточником реципиента лапароскопическим методом.

Под эндотрахеальным наркозом были установлены порты: 12-миллиметровый порт в пупочной области, 10-миллиметровый порт по правой среднеключичной линии, 5-миллиметровый порт параректально справа, 5-миллиметровый порт по среднеключичной линии слева. Рассечена париетальная брюшина, мобилизована нисходящая ободочная и сигмовидная кишка, выделен собственный мочеточник с окружающими тканями, пересечен на границе верхней и средней трети. Под интраоперационным ультразвуковым контролем выделена и вскрыта расширенная лоханка трансплантата. Собственный мочеточник спатулирован, наложен уретеропиелоанастомоз на мочеточниковом стенте непрерывным швом. Брюшная полость дренирована страховым дренажом. Продолжительность операции составила 440 мин, объем кровопотери около 100 мл. Послеоперационный период протекал гладко, при ультразвуковом контроле данных за гидронефроз собственной ипсилатеральной почки не выявлено. Креатинин крови до операции составил 206 мкмоль/л, в послеоперационном периоде – 216 мкмоль/л.

Заключение

Лапароскопическая коррекция стриктур мочеточника трансплантата характеризуется хорошей визуализацией анатомических структур, отсутствием травмирующего разреза, что приводит к уменьшению болевых ощущений и ранней активизации пациента в послеоперационном периоде. Выполнение уретеропиелоанастомоза с собственным мочеточником реципиента не требует одномоментной ипсилатеральной нефрэктомии.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕССТЕРОИДНОЙ СХЕМЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*Хубутия М.Ш., Сторожев Р.В., Шмарина Н.В.,
Балкаров А.Г., Дмитриев И.В., Пинчук А.В.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Введение

Глюкокортикоиды (ГК) при трансплантации органов используются уже более 50 лет и до сих пор остаются обязательным компонентом большинства современных протоколов иммуносупрессивной терапии. Наряду с важнейшими терапевтическими свойствами ГК обладают и многочисленными побочными эффектами: синдром Иценко–Кушинга, нарушения углеводного обмена вплоть до развития стероидного сахарного диабета, нарушение обмена липидов – гиперлипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, провоцирующие развитие атеросклероза и пр. – это играет важную роль в развитии хронической трансплантационной нефропатии, снижении выживаемости трансплантатов и реципиентов в отдаленные сроки после операции.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность использования бесстероидной иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

С осени 2008 г. мы стали использовать бесстероидный протокол поддерживающей иммуносупрессивной терапии у некоторых реципиентов почечного трансплантата, не входящих в группу высокого иммунологического риска. Основным препаратом используемого нами протокола являлся такролимус. ГК назначались лишь на этапе индукции: метилпреднизолон вводили болюсно в дозе 500 мг интраоперационно, затем по 250 мг в последующие 2 дня.

Такую схему бесстероидной ИСТ мы использовали у 10 реципиентов почечного трансплантата. Средний возраст больных составил $47 \pm 8,23$ года. Основной патологией, вызвавшей развитие терминальной ХПН, в 40% случаев был хронический гломерулонефрит, в 30% – поликистоз почек. В одном случае тХПН развивалась в исходе ОПН токсического генеза в результате прогрессирования тромботической микроангиопатии, а также при сахарном диабете 1 типа.

Результаты

Пациентам из исследуемой группы была выполнена трансплантация почек, полученных от доноров с констатированной смертью мозга. У всех пациентов отмечалась немедленная функция почечного трансплантата с нормализацией уровня азотистых шлаков в среднем на 7-е сутки. Ранний послеоперационный период во всех случаях протекал гладко, без хирургических и серьезных инфекционных осложнений. Развития острых кризов отторжения у пациентов данной группы также не отмечалось. На момент выписки функции трансплантатов были удовлетворительные. Средние показатели азотистых шлаков составили: креатинин $125,56 \pm 36,15$ ммоль/л, мочевины $8,82 \pm 4,11$ ммоль/л.

Выводы

Использование современных схем иммуносупрессии на основе такролимуса у ряда пациентов позволяет с достаточной степенью безопасности отказаться от стероидов уже в раннем послеоперационном периоде и в дальнейшем избежать серьезных осложнений и побочных эффектов их применения.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

*Резник О.Н., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е., Логинов И.В.,
Тутин А.П., Резник А.О., Ульянкина И.В.*

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

Применение иммуносупрессивных схем с включением m-TOR ингибиторов при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями (ДРК) позволяет снизить уровень циклоспорина (ЦсА) в крови, снижая его нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии. Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина и Эверолимуса в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт раннего применения комбинации ЦсА и Эверолимуса в отечественной практике незначителен.

В ходе работы была сформирована группа реципиентов (n = 41), получивших почечный трансплантат от ДРК (табл.). Пациенты подгруппы сравнения получали стандартную иммуносупрессивную терапию, состоящую из ЦсА, микофенолатов и стероидов. Исследуемую подгруппу составили 22 реципиента, получивших другую почку от ДРК и иммуносупрессивную терапию, основанную на ранней (начиная с 90-го дня после ТП) конверсии от ММФ на Эверолимус (1,5 мг/сут). Одновременно с назначением Эверолимуса происходило снижение дозировки Неорала сразу на 50%, затем в соответствии с целевой концентрацией. Проводилась программа постепенной минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой подгруппы.

Таблица

Характеристика результатов, полученных в группе реципиентов, получивших трансплантат от ДРК, при назначении разных схем иммуносупрессивной терапии

Характеристики	Подгруппа сравнения, n = 19	Исследуемая подгруппа, n = 22	p
Возраст (средний), лет	44,73 ± 6,35	56,45 ± 7,91	<0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	3,94 ± 1,94	6,36 ± 2,57	<0,05
П/операционное количество диализов	5,78 ± 5,10	5,63 ± 3,93	>0,05
Функция: немедленная / отсроченная	6 (32%) / 13 (68%)	5 (23%) / 17 (77%)	>0,05
Кол-во кризов отторжения	5 (26%)	3 (14%)	>0,05
Целевая конц. Неорала (1-й мес.), нг/мл	200–230	180–160	
Целевая конц. Неорала (конверсия), нг/мл	200–150	50–60	
Целевая конц. Неорала (24–36 мес.), нг/мл	150–100	30–40	
Креатинин (1 мес.), мкмоль/л	263,01 ± 48,52	258,04 ± 20,61	>0,05
Креатинин (3 мес.), мкмоль/л	202,47 ± 86,64	176,90 ± 37,27	>0,05
Креатинин (12 мес.), мкмоль/л	185,70 ± 45,80	141,81 ± 43,80	<0,05
Креатинин (36 мес.), мкмоль/л	243,23 ± 52,58	151,12 ± 47,19	<0,05
СКФ (24 мес.), мл/мин	31,14 ± 11,04	46,95 ± 13,95	<0,05
СКФ (36 мес.), мл/мин	28,62 ± 10,16	44,98 ± 12,86	<0,05

Выводы

Оптимальным протоколом иммуносупрессии при пересадке почек от ДРК является одновременное снижение дозировки Неорала в 2 раза, отмена микофенолатов и назначение Эверолимуса в дозе 1,5 г в сутки на 90-е сутки после трансплантации. Применение данного протокола приводит к улучшению отдаленных результатов функции трансплантатов, способствует как выживаемости реципиентов, так и выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Азаренкова О.В., Малахов А.Г., Мойсюк Я.Г.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Сахарный диабет в структуре причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в последние годы занимает лидирующее место, уступая лишь хроническому гломерулонефриту. Число пациентов, страдающих диабетической нефропатией и находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет. Общеизвестно, что трансплантация почки является приоритетным видом ЗПТ у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН, вне зависимости от ее этиологии, пола и возраста.

В период с января 1999-го по май 2012 гг. в нашем центре выполнено 26 трансплантаций почки от живых родственных доноров пациентам, страдающим сахарным диабетом 1 типа. Реципиентами в 10 случаях были мужчины, а в 16 – женщины. Средний возраст реципиента составил $26,84 \pm 4,87$ года, донора – $51,4 \pm 7,46$ года. Продолжительность диализной терапии у пациентов перед трансплантацией составила в 8 случаях от 1 до 6 месяцев, у 9 больных – от 6 месяцев до 1 года. В 3 наблюдениях длительность диализа перед трансплантацией – более 24 месяцев, в 6 случаях – от 12 до 24 месяцев. В 20 наблюдениях пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую циклоспорин А, преднизолон и азатиоприн или препараты микофеноловой кислоты. В 6 случаях Такролимус сочетали с преднизолоном и препаратом микофеноловой кислоты. В 15 наблюдениях реципиенты получили четырехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (индукция моноклональными анти-CD25-антителами). У всех реципиентов уровень предсуществующих антител составил 0%.

Средний срок наблюдения пациентов – 59 ± 43 месяца. За весь период наблюдения было утрачено 3 трансплантата (11,5%) по различным причинам, не связанным с прогрессированием диабетической нефропатии. Отсроченная функция трансплантата была диагностирована у 4 реципиентов, что составило 15% от всех подобных операций. Острое отторжение трансплантата наблюдалось в ранний послеоперационный период у 3 пациентов (11,5%). 5-летняя выживаемость трансплантатов составила 100%, 10-летняя – 61,1%.

Родственная трансплантация почки у больных сахарным диабетом 1 типа демонстрирует хорошие результаты с улучшенным качеством жизни и высокой степенью реабилитации пациентов. Эта опция является предпочтительным методом выбора ЗПТ при терминальной стадии ХПН.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАЛИЗА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Денисов В.К., Захаров В.В., Деменкова И.И.,
Онищенко Е.В., Голубова Т.С., Ставримова Т.Ф., Захарова О.В.*

Трансплантационный центр областного клинического территориального медицинского объединения, Донецк

Заместительное лечение диабетической нефропатии является сложной клинической задачей.

Настоящее исследование проведено с целью оценки эффективности диализа и трансплантации почки для определения оптимального алгоритма почечной заместительной терапии при диабете.

Нами проанализированы результаты лечения 60 пациентов с диабетической нефропатией. Только гемодиализ проводился 38 больным. Трансплантация почки выполнена 22 пациентам (первая – в 2006 г.), из них: 4 без ведения диализа, 15 до пересадки лечились гемодиализом, 3 находились на перитонеальном диализе. В 20 случаях трансплантация выполнена от родственного, в 2 – от трупного донора.

Проведение программного гемодиализа было начато пациентам с давностью заболевания сахарным диабетом от 1 до 29 лет, в среднем $16,8 \pm 2,7$ года. Средний возраст больных к началу лечения составил $41,3 \pm 2,3$ года. К моменту выполнения пересадки почки средний возраст больных диабетом составил $40,7 \pm 2,8$ года, а продолжительность заболевания была от 9 до 28 лет, в среднем $18,4 \pm 0,8$ года. Особенностью клинического течения заболевания в обеих группах было наличие выраженных отеков, вплоть до анасарки при сравнительно невысокой концентрации креатинина в крови ($0,3\text{--}0,6$ ммоль/л) и сохраненном диурезе, лабильное течение диабета, снижение в 1,5–2 раза потребности в инсулине, склонность к гипотонии во время проведения диализа и выраженной гипертензии в междиализном периоде.

За период наблюдения умерло 25 пациентов, лечившихся только гемодиализом. Их однолетняя выживаемость составила 52%. Причиной смерти в 12 случаях были инсульт и сердечная недостаточность, в 5 – гангрена нижних конечностей, в 5 – сепсис, вследствие флегмоны мягких тканей (3), абсцедирующей пневмонии (2), в 3 случаях – желудочные кровотечения. Продолжительность жизни пациентов с момента начала гемодиализа составила в среднем $20,9 \pm 3,9$ мес. У 17 пациентов имела место полная потеря зрения.

После трансплантации почки отмечена нормализация уровня креатинина и гемоглобина в крови, а также артериального давления. Умерло двое больных, один – в связи с кровотечением через 34 дня после операции вследствие воспаления в зоне артериального анастомоза, второй пациент умер через 7 месяцев после пересадки от сепсиса на фоне пиелонефрита трансплантата. У остальных 20 реципиентов продолжительность наблюдения в среднем $41,22 \pm 4,8$ мес. (максимальный срок удовлетворительной функции трансплантата – 73 месяца, наблюдение продолжается). Однолетняя выживаемость реципиентов составила 90,9%. Таким образом, трансплантация почки позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с терминальной стадией диабетической нефропатии в сравнении с гемодиализом.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Сальмайер А.А., Шраер Т.И., Пиминова Т.А., Ерешкина И.В.,
Баталова С.Г., Большакова С.Г., Галковский Н.К., Фильков А.П., Рубан Е.Э.*

ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
Кемеровский центр трансплантации, Кемерово

В последнее десятилетие в лечении диабетической нефропатии (ДН) достигнуты значительные результаты, что связано с внедрением в клиническую практику различных методов лечения. Это гемо- и перитонеальный диализ, трансплантация почки (ТП) от живого или от трупного донора, ТП и поджелудочной железы в различной последовательности. При этом хирургические методы являются методом выбора. Среди хирургических методов наибольшее распространение получила ТП, причем по качеству и продолжительности жизни родственная ТП и симультанная ТП и поджелудочной железы выгодно отличаются от других методов лечения. Устранение нефропатии и нормализация гликемии, что достигается после успешной симультанной трансплантации почки и поджелудочной железы, обеспечивают наилучшую медицинскую и социальную реабилитацию, что ожидаемо. Определяющим фактором для реабилитации пациента в посттрансплантационном периоде после проведения родственной ТП является выполнение операции на ранней стадии ХПН у соматически сохранного пациента, что положительно отражается и на качестве и продолжительности жизни. Классическим показанием для ТП является уремическая стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), когда пациент получает лечение по программе «гемодиализ с последующей ТП». Дефицит донорских органов и связанный с ним длительный период ожидания донорского органа неизбежно приводят к прогрессированию заболевания и присоединению осложнений, что истощает «запас прочности» и снижает возможности реабилитации в посттрансплантационном периоде. Это особенно значимо у пациентов с сахарным диабетом (СД), где имеет место системное поражение органов и систем и почки лишь одни из органов-мишеней.

Наш опыт трансплантации трупной почки в додиализном периоде (азотемическая стадия ХПН) при первичной почечной патологии показал, что данный метод имеет ряд преимуществ по сравнению с результатами ТП у пациентов в уремической стадии ХПН и одно из преимуществ – это более благоприятный соматический статус пациентов и их физическая сохранность. В Кемеровском центре трансплантации в последнее десятилетие определен подход в пользу ранней ТП и при ДН, когда при наличии донорского органа ТП проводится в азотемической стадии ХПН.

Ранняя ТП проводится и при прогрессирующем варианте течения нефротического синдрома (НС), при этом уровень почечной недостаточности не является ведущим фактором при определении показаний к операции.

С 2004-го по 2011 г. выполнено 16 ТП при ДН:

- азотемическая стадия ХПН – 11 больных, из них – 7 больных с НС;
- уремическая стадия ХПН – 5 больных.

Лучшие результаты получены при ТП в азотемической стадии. ТП при прогрессирующем варианте течения НС устранила и уремию, и нефротический синдром, при этом собственные почки не удалялись.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

*Ржевская О.Н., Загородникова Н.В., Лазарева К.Е.,
Анисимов Ю.А., Пинчук А.В.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения,
Москва

В настоящее время аллотрансплантация трупной почки (АТПП) является перспективным методом лечения пациентов с заболеваниями почек в исходе терминальной стадии почечной недостаточности. Однако пересадка почки у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) сопряжена с рядом дополнительных трудностей на всех этапах оказания трансплантологической помощи, особенно в ранние сроки после операции.

Цель

Оценить эффективность коррекции метаболических нарушений у пациентов с ХПН в терминальной стадии и сопутствующим МС после пересадки почки в ранний послеоперационный период.

Материалы и методы

Диагностика МС проводилась с учетом оценки индекса массы тела (ИМ), наличия дислипидемии, нарушения пуринового, и наличия артериальной гипертензии (АГ). С целью коррекции МС использовались немедикаментозные средства (отказ от курения, диетотерапия, физическая реабилитация) и медикаментозная терапия (назначение статинов, назначение инсулинотерапии и/или проведение биостаторных сеансов). Под нашим наблюдением находилось 27 пациентов с заболеваниями почек с сопутствующим МС, которым была проведена АТПП. Длительность наблюдения составила от 8 до 12 мес. Все пациенты с первых суток после АТПП получали 3-компонентную схему иммуносупрессии. Исходно все пациенты страдали ожирением I (n = 6), II (n = 18), III стадий (n = 3), у 70,5% (n = 19) – неинсулинопотребный вариант сахарного диабета, АГ регистрировалась у всех пациентов до и в ранние сроки после АТПП.

Средние показатели дислипидемии: ХС до $7,1 \pm 1,2$ ммоль/л, ТГ до $2,20 \pm 0,9$ ммоль/л и ХЛВП до $1,04 \pm 0,21$ ммоль/л. 14 пациентов получали статины.

Результаты исследования

Спустя 8–12 месяцев у большинства пациентов функция почечного трансплантата удовлетворительная, уровень гликемии $4,3 \pm 1,5$ ммоль/л, ХС – до $6,20 \pm 1,03$, уровень ТГ уменьшился до $1,92 \pm 0,66$ ммоль/л, ХЛВП – увеличился до $1,47 \pm 0,4$ ммоль/л. Спустя 8–12 месяцев после АТПП только у 18% пациентов сохранялись признаки ожирения I степени, АГ сохранялась менее чем у 30% больных, статины назначались 4 пациентам.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования показали, что лечение метаболических нарушений в ранние сроки после АТПП у пациентов с МС позволяет нормализовать сухой вес пациентов, снизить индекс массы тела, нормализовать липидный и углеводный обмены, нормализовать АГ.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПОЧКИ

Калачик О.В., Швед М.В.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Цель

Доказать необходимость пристального внимания к метаболическому синдрому как фактору риска кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантатов почки.

Материалы и методы

В ходе исследования было обследовано 98 пациентов, находящихся под наблюдением в амбулаторно-консультативном кабинете РНПЦ трансплантации органов и тканей УЗ 9-я ГКБ г. Минска. Анамнестические, клинические и лабораторные данные систематизированы с использованием программы SPSS Statistics 17.

Результаты

Среди обследованных 50 человек (51,0%) – мужчины и 48 (49,0%) – женщины. Средний возраст пациентов на момент обследования составил 40,7 года (от 18 до 68 лет). Средний возраст на момент операции – 39 лет (от 18 до 63). В 60 (61,2%) случаях причиной, приведшей к терминальной стадии ХПН, являлся хронический гломерулонефрит, 12 (12,2%) – врожденные аномалии развития, 10 (10,2%) – диабетическая нефропатия, 8 (8,2%) – хронический пиелонефрит, 5 (5,1%) – поликистоз почек, 4 (6,1%) – прочие причины, в том числе амилоидоз почек, артериальная гипертензия, быстро прогрессирующий гломерулонефрит и уратная нефропатия.

Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся 25,5 кг/м² (минимальный – 16,4, максимальный – 43,0). Пациенты группы исследования имели следующие типы массы тела: нормальная масса тела – 41 человек (41,8%), избыточная масса тела – 27 (27,6%), дефицит массы тела и ожирение I степени – по 10 человек (10,2%), ожирение II степени – 9 (9,2%), ожирение III степени – 1 пациент. Объем талии оказался более 80 см у 26 (54, 2%) женщин. У 24 (48,0%) мужчин он превышал 94 см.

Проведя трехкратное измерение, а также учитывая данные анамнеза и прием гипотензивных препаратов, установили, что лишь 17 пациентов (17,3%) имели нормальное артериальное давление. 40 человек (40,8%) страдали артериальной гипертензией I степени, 22 (22,4%) – II степени, 19 (19,4%) – III степени.

При биохимическом анализе крови средний уровень глюкозы составил 6,7 ммоль/л (от 4,9 до 21,2 ммоль/л). Гипергликемия натощак выявлена у 40 (40,8%) обследованных. Для 62 (63,3%) пациентов характерны гиперлипидемия и дислипидемия различной степени выраженности.

Таким образом, в группе исследования метаболический синдром выявлен у 39 (39,8%) человек, причем чаще у женщин (23 (47,9%) против 16 (32,0%)).

Выводы

Метаболический синдром, будучи важным фактором риска кардиоваскулярной заболеваемости и летальности, широко распространен у реципиентов трансплантатов почки. Исходя из этого, необходимыми являются своевременные мероприятия, направленные на снижение массы тела, мониторинг АД, и в ряде случаев постоянный прием гипотензивных препаратов, коррекция медикаментозной (иммуносупрессивной, сахароснижающей, гиполипидемической) терапии для нормализации биохимических показателей с целью улучшения качества и продолжительности жизни.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Зугова Е.А.¹, Шарафетдинов Х.Х.¹, Плотникова О.А.¹,
Алексеева Р.И.¹, Кандидова И.Е.², Мойсюк Я.Г.²*

¹ ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Цель

Оценить влияние диетотерапии на показатели пищевого статуса (ПС) пациентов в поздние сроки после трансплантации почки.

Методы исследования

Обследовано 52 пациента после трансплантации почки, выполненной по поводу хронической болезни почек в ее терминальной стадии: возраст $38,1 \pm 1,5$ года, длительность состояния после трансплантации почки $7,9 \pm 0,9$ года, индекс массы тела в среднем по группе $29,5 \pm 1,2$ кг/м². В течение 2 недель больные получали стандартный вариант диеты с пониженным количеством белка (60 г/сутки) на фоне 2- или 3-компонентной поддерживающей иммуносупрессии, включавшей кортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты, ингибиторы кальциневрина и цитостатики в различной комбинации. Калорийность рациона составляла в среднем 2000–2100 ккал/сутки. У всех больных проводилось исследование ПС, включавшее в себя оценку клинического состояния, фактического питания в домашних условиях, определение показателей состава тела, исследование биохимических маркеров ПС.

Результаты

На момент первичного обследования у большинства больных наряду с повышением уровня креатинина в сыворотке крови до $118,6 \pm 7,6$ ммоль/л, мочевины до $11,6 \pm 1$ ммоль/л и мочевой кислоты до $467,5 \pm 18,7$ ммоль/л выявлена гиперлипотеидемия ИБ типа: содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови составило в среднем $5,6 \pm 0,1$ и $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно. При оценке состава тела методом биоимпедансометрии у большинства больных отмечено повышение содержания жировой ткани в среднем до $34,7 \pm 4,9$ кг при содержании тощей и активной клеточной массы $51,2 \pm 2,2$ и $29,5 \pm 1,4$ кг соответственно.

Под влиянием диетотерапии отмечалось снижение массы тела и ИМТ в среднем на $2,9 \pm 0,3$ кг ($p < 0,001$) и $1,1 \pm 0,1$ кг/м² ($p < 0,001$) от исходного уровня соответственно. Содержание общего холестерина в сыворотке крови статистически значимо снизилось в среднем на $0,69 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови в процессе лечения существенно не изменился.

Выводы

Применение стандартной диеты с контролируемым содержанием белка позволяет эффективно корректировать выявленные нарушения ПС, способствуя снижению риска развития алиментарно-зависимых заболеваний у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ (u-NGAL), В МОЧЕ УМЕРШЕГО ДОНОРА, КАК МАРКЕРА РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Калачик О.В., Надери Ю.Н., Оганова Е.Г., Долголикова А.А.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей, Минск

Стандартный подход к селекции умерших доноров путем оценки диуреза и уровня сывороточного креатинина крови не позволяет спрогнозировать появление отсроченной или замедленной функции трансплантата почки.

Мы изучили связь концентрации нового маркера почечной дисфункции – липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (u-NGAL), – в моче умерших доноров со смертью мозга с функцией почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

С помощью ARCHITECT была исследована моча 25 умерших доноров, почки которых были пересажены 50 взрослым реципиентам.

Пациенты были разделены на две группы. 1-я группа – 26 реципиентов, получивших трансплантат от доноров с низким уровнем u-NGAL (≤ 18 нг/мл) и 2-я – 24 реципиента, получивших трансплантат от доноров с высоким u-NGAL (≥ 18 нг/мл).

Основные характеристики умерших доноров для пациентов обеих групп представлены в таблице.

Характеристика донора	Низкий u-NGAL	Высокий u-NGAL
Средний возраст, лет	42,5 ± 11,6	38,3 ± 14,0
Мужчины / женщины	8 / 18	11 / 13
Причина смерти мозга: ЧМТ, n (%)	5 (19,2)	5 (20,8)
ОНМК, n (%)	21 (80,8)	19 (79,2)
Изолированный донор почек, n (%)	6 (23)	6 (25)
Время холодовой ишемии, часы	9,7 ± 2,4	9,7 ± 2,5
Использование инотропов, n (%)	20 (77)	19 (79,2)

Установлено, что отсроченную или замедленную функцию трансплантата имели в первой группе 11,5% (3/26) пациентов, а во второй группе – 21,7% (5/23) пациентов.

Уровень сывороточного креатинина достоверно не отличался в обеих группах на момент выписки пациентов из стационара – соответственно $182,3 \pm 121,8$ и $182,6 \pm 112,1$ мкмоль/л. Однако спустя 1 месяц после трансплантации почки показатели функции почечного трансплантата были лучше в первой группе реципиентов: креатинин $117,4 \pm 25,5$ мкмоль/л, СКФ по MDRD $78,4 \pm 9,5$ мл/мин, против показателей реципиентов второй группы: креатинин $141,4 \pm 72,4$ мкмоль/л и СКФ $62,9 \pm 15,1$ мл/мин ($p < 0,05$).

Наше исследование показало, что можно использовать определение уровня u-NGAL в моче умершего донора со смертью мозга в качестве биомаркера для облегчения прогноза функции трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде. Требуется дальнейшее изучение роли данного современного показателя повреждения почек донора в качестве предиктора отдаленной выживаемости трансплантатов почки.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ОБРАБОТКИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Колсанов А.В., Капишников А.В., Ларионова С.Н.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Самара

Самарский центр трансплантации органов и тканей, Самара

В последнее время наблюдается интенсивный прогресс в мире компьютерных технологий, в том числе в медицине. Ультразвуковая диагностика благодаря своей высокой информативности, неинвазивности, скорости выполнения занимает ведущее место среди других инструментальных методов исследования. Однако до сих пор стоит вопрос об объективизации полученных данных. Совместно с учеными Самарского государственного аэрокосмического университета нами была разработана компьютерная программа для обработки ультразвуковых изображений нативных и трансплантированных почек. Конечными результатами обработки изображений являются цифровые значения нормы и патологии при различных заболеваниях почек. Для разработки методики клинического применения этой программы и выбора изображений тест-объектов проведено комплексное ультразвуковое исследование 64 пациентов после операции трансплантации почки. Первые УЗИ выполнялись после окончания операции в условиях палаты интенсивной терапии и далее каждый день. Компьютерной обработке предшествовал подробный визуальный анализ. Прежде всего, оценивался контур почки, целостность капсулы, однородность и эхогенность паренхимы, коркового слоя, состояние чашечно-лоханочной системы (наличие конкрементов, расширение ЧЛС с возможной визуализацией мочеточника).

Разработанный программный комплекс обладает следующими функциональными возможностями: определение «зоны интереса» в виде произвольного многоугольника и задание точек минимальной и максимальной яркости для привязки гистограммы; вычисление среднего значения, стандартного отклонения, коэффициентов эксцесса и асимметрии с учетом привязки гистограммы; построение гистограммы; вычисление радиальных коэффициентов корреляции, причем расстояния между пикселями, на которых нужно рассчитать корреляцию, задаются пользователем; построение графика зависимости значений коэффициентов корреляции от расстояния между отсчетами; осуществление преобразования Фурье для вычисления спектра изображения; вычисление значения локальных максимумов спектральной плотности мощности. Разработанная программа внедрена в работу отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики клиник СамГМУ, Самарского центра трансплантации органов и тканей, а также используется в процессе обучения по курсу медицинской информатики для студентов и слушателей последипломной подготовки.

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СПИНОВОГО ЗОНДИРОВАНИЯ
ДЛЯ МОНИТОРИНГА ФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОГРАФТА**

Калачик О.В., Финин В.С., Войтович В.А.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Сыворотка крови пациентов была исследована с помощью спинного зонда доксилауриновой (ДЛК) и бензо-гамма-карбониловой (БГК) кислот. ДЛК связывает среднеразмерные жирные кислоты альбумина сыворотки крови. Параметром исследования была принята константа диссоциации (K_{app}). БГК имеет высокое сродство как к альбумину, так и липопротеинам сыворотки крови. Параметром определения была свободная концентрация пробы (C_p) в образцах сыворотки, разведенной с одинаковой к альбумину концентрацией.

Данные исследования выявили снижение показателей связывания БГК и повышение сорбции ДЛК-зонда в сыворотке пациентов с почечной недостаточностью. K_{app} для ДЛК показывает ее повышение в два и более раза у пациентов с терминальной почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми донорами (табл.).

У пациентов с успешной трансплантацией почки K_{app} оценивалась близкой к норме. Была найдена минимальная корреляция между K_{aap} и уровнем креатинина крови, а также скоростью клубочковой фильтрации. Изменения K_{aap} наблюдались за несколько суток до повышения уровня креатинина сыворотки крови. В случае ухудшения функции трансплантата, вызванного отторжением, параметры K_{aap} повышались на 300–400%.

Таблица

Параметры распределения зондов в различных группах пациентов

Образец	Спиновый зонд	
	ДЛК (K_{app} , μM)	БГК (C_p , μM)
Контроль (здоровые доноры) (n = 22)	132 ± 17	6,89 ± 0,62
Хроническая болезнь почек 5-й ст. (n = 29)	410 ± 17	3,75 ± 0,19
Удовлетворительная функция аллографта (n = 48)	148 ± 21	5,28 ± 0,45
Острое отторжение трансплантата (n = 5)	381 ± 96	4,25 ± 56
CNI-нефропатия (n = 4)	247 ± 18	–
Бакт. тубулоинтерстициальный нефрит (n = 5)	241 ± 18	–

Таким образом, параметры спинного зонда могут использоваться для мониторинга состояния трансплантата почки и являются суррогатным маркером его отторжения.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ РЕЦИПИЕНТА ПРОТИВ АНТИГЕНОВ HLA КЛАССА II СВЯЗАНА С РИСКОМ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ТРАНСПЛАНТАТА ТРУПНОЙ ПОЧКИ

Абрамов В.Ю., Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Морозова В.В., Калужина Н.Н., Мелюкова Ю.Ф., Парфенова А.С., Белянкина Л.В., Мойсюк Я.Г.
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Предоперационная сенсibilизация реципиента, признаком которой служит наличие в периферической крови предсуществующих анти-HLA антител, снижает шансы больного на трансплантацию и ухудшает прогноз после пересадки почки.

Мы исследовали связь между характером сенсibilизации 246 реципиентов трупной почки и выживаемостью аллотрансплантата. Все операции выполнены при условии отрицательного цитотоксического кросс-матча с общей популяцией лимфоцитов селезенки или лимфоузла донора. Антитела против антигенов HLA класса I и II выявляли в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа (GTI, США). Исходя из особенностей сенсibilизации, были выделены четыре группы реципиентов, для каждой из которых 1-годовалую выживаемость трансплантата вычисляли методом моментов Каплана–Мейера, считая событием прекращение функции трансплантата или смерть пациента с функционирующим трансплантатом. Результаты приведены в таблице.

Предсуществующие антитела		n	1-годовалая выживаемость трансплантата (%)
Антитела анти-HLA класса I	Антитела анти-HLA класса II		
Нет	Нет	98	87 ± 3
Да	Нет	77	88 ± 4
Нет	Да	10	58 ± 16
Да	Да	61	84 ± 5

Выживаемость трансплантата, пересаженного несенсибилизированным реципиентам, реципиентам, сенсibilизированным *только* против HLA класса I, и реципиентам, сенсibilизированным как против HLA класса I, *так и* против HLA класса II, не различалась. Весьма малочисленной оказалась группа больных, сенсibilизированных *только* против HLA класса II, однако именно эти лица оказались склонными к быстрой потере трансплантата. В целом, шансы потерять трансплантат в течение первого года для больных, сенсibilизированных *только* против HLA класса II, были в 4,25 раза выше ($p_{\text{Фишер}} = 0,035$), нежели для всех остальных реципиентов.

Можно предположить, что традиционный кросс-матч эффективно «отсекает» пациентов, сенсibilизированных против HLA класса I донора, но, в силу особенностей популяции клеток-мишеней, доступных для теста, менее эффективно выявляет антитела анти-HLA класса II. Одним из выходов является пересадка реципиентам, сенсibilизированным против HLA класса II, трансплантата, полностью совместимого с ними по антигенам HLA класса II.

ТАБАКОКУРЕНИЕ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Морозова В.В., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Мелюкова Ю.Ф., Белянкина Л.В., Парфенова А.С.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

По данным ВОЗ, почти половина взрослого населения России имеет такую пагубную привычку, как курение табака. Табакокурение служит причиной многочисленных заболеваний и преждевременной смерти.

Мы исследовали связь между курением табака и выживаемостью трансплантата почки. В течение первого послеоперационного месяца выясняли, курит ли табак пациент, и в случае положительного ответа считали его курильщиком. Пятилетнюю выживаемость трансплантата вычисляли методом моментов Каплана–Мейера, считая событием потерю функции трансплантата или смерть пациента с функционирующим трансплантатом.

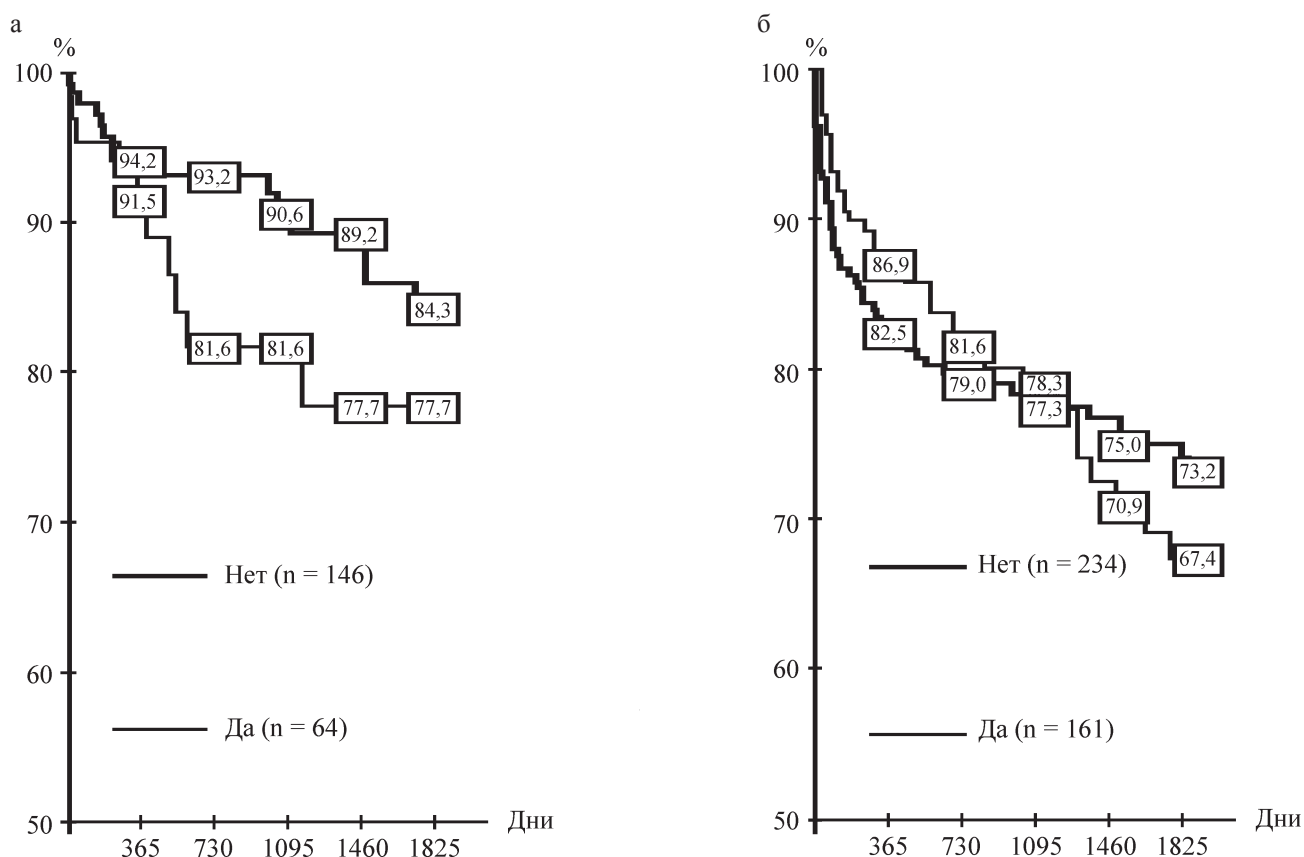


Рис. а – выживаемость почки от живого донора, б – от трупного донора

В целом, для курящих реципиентов почки характерна более низкая, по сравнению с некурящими реципиентами, выживаемость трансплантата. Особенно заметна разница в выживаемости при трансплантации почки от живого донора. Для подтверждения самостоятельной роли табакокурения при потере трансплантата мы планируем выполнение многофакторного анализа выживаемости.

ПРИМЕНЕНИЕ КРИТЕРИЯ ИММУНОДОМИНАНТНОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТКАНЕВОЙ СОВМЕСТИМОСТИ РЕЦИПИЕНТА И ДОНОРА

*Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Морозова В.В.,
Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Мелюкова Ю.Ф., Попова Л.К.,
Мацуленко Е.Н., Белянкина Л.В., Парфенова А.С.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Ранее мы описали несколько иммунодоминантных аллоэпитопов HLA (Абрамов, 2008, 2010) и предложили новый способ выбора гистосовместимого реципиента трупной почки, основанный на применении критерия иммунодоминантности (Абрамов, Мойсюк, 2011).

Цель исследования

Сравнить эффективность различных способов оценки тканевой совместимости реципиента и донора аллотрансплантата.

Метод исследования

Методом моментов Каплана–Мейера в выборке, включавшей 532 случая пересадки трупной почки, вычислили 1- и 5-летнюю выживаемость трансплантата. Оценку тканевой совместимости осуществляли четырьмя методами: I и II – по антигенам HLA-ABDR; III – только по антигенам HLA-DR; IV – по критерию иммунодоминантности.

Результаты приведены в таблице.

Метод оценки	Несовместимость	n	Доля от общего числа	Выживаемость, % (ср. ± ст. ошибка среднего)	
				1 год	5 лет
I	HLA-ABDR = 0–1	8	1,5%	88 ± 12	75 ± 15
	HLA-ABDR = 2–6	524		83 ± 2	66 ± 2
II	HLA-ABDR = 0–2	58	10,9%	91 ± 4	75 ± 6
	HLA-ABDR = 3–6	474		82 ± 2	65 ± 2
III	HLA-DR = 0	68	12,8%	88 ± 4	73 ± 6
	HLA-DR > 0	464		82 ± 2	65 ± 3
IV	Совместимый	373	70,1%	87 ± 2	70 ± 3
	Несовместимый	159		72 ± 4	55 ± 4
	Всего	532	100%	83 ± 2	66 ± 2

Заключение

Применение критерия иммунодоминантности позволяет в выборке, в которой основная масса трансплантаций выполнена с низкой (при оценке классическими методами) совместимостью по HLA, увидеть очень большую долю трансплантатов, которые мы можем, вследствие их высокой выживаемости, с полным правом расценить как совместимые с реципиентом. Еще более важен тот факт, что критерий иммунодоминантности позволяет вычленить трансплантаты с высоким риском утраты (т. е. несовместимые), вследствие чего может использоваться как критерий «на исключение», эффективный при небольших размерах листа ожидания.

ПОТЕНЦИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ПО ИММУНОДОМИНАНТНЫМ АЛЛОЭПИТОПАМ МОЛЕКУЛ HLA КЛАССА I ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Абрамов В.Ю.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Ранее мы описали (Абрамов В.Ю., 2008, 2010) несколько иммунодоминантных аллоэпитопов молекул HLA-A и -B, несовместимость по которым сочетается с быстрой утратой аллотрансплантата почки. Иммунное распознавание указанных аллоэпитопов демонстрирует несомненные признаки рестрикции по HLA-DR-фенотипу реципиента аллотрансплантата. Более того, почти во всех случаях тот или иной иммунодоминантный аллоэпитоп рестрицирован лишь по одному аллельному варианту HLA-DR. Таким образом, почти без исключений, показатель несовместимости по иммунодоминантным аллоэпитопам может колебаться в пределах от 0 до 2.

Аддитивный эффект несовместимости по частным специфичностям HLA-ABDR хорошо известен: каждая дополнительная несовместимая специфичность ухудшает выживаемость трансплантата почки примерно на 2% (см., например, www.ctstransplant.org, 2012). Цель нашего исследования заключалась в изучении влияния различных степеней несовместимости по иммунодоминантным аллоэпитопам на результат трансплантации трупной почки.

Проанализированы результаты 387 трансплантаций трупной почки, выполненных в клинике нашего центра в 1996–2007 гг. (табл.). Трехмесячная выживаемость трансплантата трупной почки, пересаженного от донора, не имеющего различий с реципиентом по иммунодоминантным аллоэпитопам HLA, достигала 93,3%. Выживаемость трансплантата, несовместимого по одному аллоэпитопу, составила 77,8%, несовместимого по двум аллоэпитопам – 41,7% ($p < 0,0001$). Таким образом, при несовместимости по одному аллоэпитопу выживаемость упала в 1,2 раза, тогда как при несовместимости по двум аллоэпитопам – более чем вдвое.

При несовместимости по одному иммунодоминантному аллоэпитопу шансы на быструю потерю трансплантата были в 3,5 раза (99,9% ДИ 1,2–10,7) выше, чем в отсутствие несовместимости, однако при несовместимости по двум иммунодоминантным аллоэпитопам указанные шансы повышались в 19,1 раза (99,9% ДИ 2,3–155,5).

Несовместимость по иммунодоминантным аллоэпитопам	n	3-месячная выживаемость трансплантата, %
0	249	93,3
1	126	77,8
2	12	41,7
Всего	387	

Полученные результаты убеждают: при пересадке трупной почки несовместимость по иммунодоминантным аллоэпитопам молекул HLA класса I обладает потенцирующим негативным влиянием на исход трансплантации, что проявляется непропорционально высоким ростом потерь трансплантата по мере повышения степени несовместимости реципиента и донора.

ЗНАЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА В ПОЧЕЧНОМ ТРАНСПЛАНТАТЕ

Столяревич Е.С., Ким И.Г., Артюхина Л.Ю., Куренкова Л.Г., Томилина Н.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва
Городская клиническая больница № 52, Москва

Интерстициальная инфильтрация является частой морфологической находкой при анализе пункционных биопсий, выполненных в связи с дисфункцией почечного трансплантата.

Целью исследования было проанализировать прогностическое значение таких морфологических признаков, как инфильтрация интерстиция в зонах склероза и тубулита в атрофичных канальцах у пациентов с дисфункцией почечного трансплантата без морфологических признаков отторжения, а также оценить эффективность конверсии на такролимус в этих случаях.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 163 пациента с дисфункцией почечного трансплантата, вызванной причинами, отличными от отторжения, и диагностированной в поздние сроки после АТП (от 4 до 196 мес., в среднем через $40,1 \pm 34,3$ мес.). По данным биопсии во всех случаях выявлялся фиброз интерстиция и атрофия канальцев. В зависимости от присутствия и выраженности интерстициальной инфильтрации выделены 3 группы: 1-я группа ($n = 59$) – инфильтрация отсутствует; 2-я группа ($n = 54$) – очаговая инфильтрация в зонах склероза без явлений тубулита; 3-я группа ($n = 50$) – диффузно-очаговая инфильтрация в зонах склероза с явлениями тубулита в атрофичных канальцах. Группы были сопоставимы по уровню креатинина крови на момент биопсии и распространенности интерстициального фиброза. Длительность наблюдения составляла $25,8 \pm 16,4$ мес.

Результаты

4-летняя выживаемость трансплантатов в выделенных группах составила 91, 74% ($p = 0,03$) и 58% ($p = 0,004$). При анализе в модели Кокса оказалось, что интерстициальная инфильтрация в зонах склероза повышала вероятность потери трансплантата в 2 раза ($OR\ 2,1563$; 95% $CI\ 1,05-4,42$; $p = 0,036$), причем ее значение для прогноза не зависело от распространенности интерстициального фиброза. Конверсия на такролимус в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном, выполненная у 13 из 50 пациентов 3-й группы, в большинстве случаев привела к стабилизации функции трансплантата – 3-летняя выживаемость составляла 92%, тогда как у пациентов, продолжавших прием циклоспорина, этот показатель снижался до 77% ($p = 0,06$).

Заключение

Инфильтрация интерстиция в зонах склероза и тубулиты в атрофичных канальцах влияют на темпы прогрессирования нефросклероза в трансплантате независимо от степени распространенности последнего. Конверсия с циклоспорина на такролимус у пациентов с подобной морфологической картиной может рассматриваться в качестве одного из подходов к замедлению темпов прогрессирования дисфункции почечного трансплантата.

МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Хубутия М.Ш.¹, Евсеев А.К.¹, Яруллина Г.К.²,
Пинчук А.В.¹, Гольдин М.М.¹, Сорокин Б.А.¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения, Москва

² Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва

В настоящее время активно развивается область медицинских электрохимических технологий. Преимуществами электрохимических аналитических методов являются высокие уровни чувствительности и селективности. Для диагностики и лечения пациентов с острыми патологическими состояниями особую ценность имеют экспрессные методы анализа. Преимуществом же электрохимических методов является возможность создания экспрессных определений с использованием импульсной техники наложения потенциала.

Возможности электрохимического метода определения уровня антиоксидантов в сыворотке крови можно использовать для оценки тяжести гипоксических состояний пациентов с различными патологиями. Особый интерес представляют данные об уровне антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с трансплантированной почкой.

Разработанная нами электрохимическая методика определения общего уровня антиоксидантной активности (ОАА) сыворотки крови основана на снижении электрохимического сигнала п-бензохинона при добавлении к его водному раствору сыворотки крови. Для анализа использован метод циклической вольтамперометрии при скорости развертки потенциала 500 мВ/с. В качестве стандарта антиоксидантной активности был использован раствор кверцетина дигидрата.

Исследование образцов сыворотки крови практически здоровых людей показало, что величина ОАА лежит в пределах 0,8–2,0 ммоль в расчете на кверцетин дигидрат. При статистической обработке массива 30 практически здоровых людей был получен коридор значений $1,34 \pm 0,22$ ммоль (рис. 1).

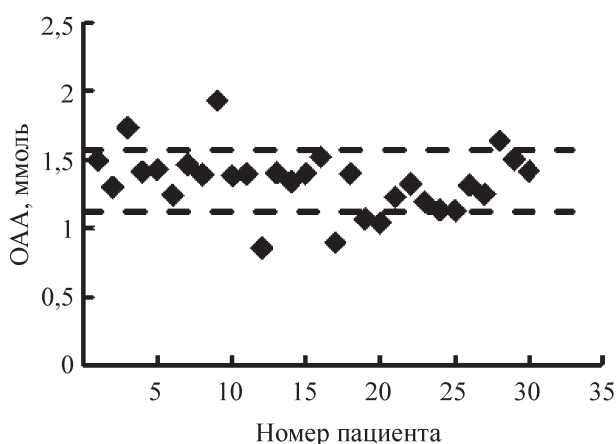


Рис. 1. Данные ОАА практически здоровых людей (30 человек)

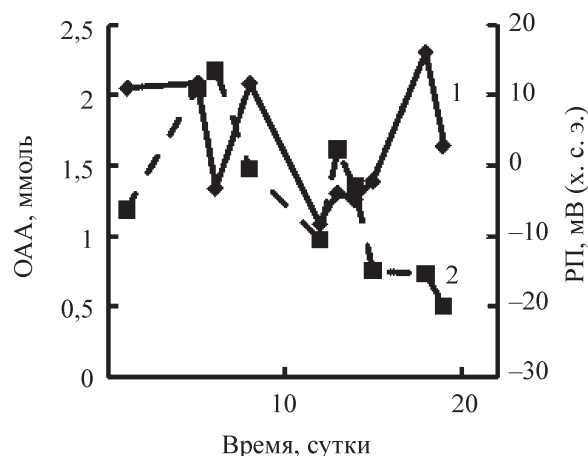


Рис. 2. Данные ОАА (1) и РП (2) пациента с трансплантированной почкой

При исследовании пациентов с трансплантированной почкой была обнаружена корреляция величины ОАА с величинами редокс-потенциала (рис. 2). Таким образом, предложенный метод может служить дополнительным критерием оценки состояния пациента с трансплантированными органами.

ИММУНОДОМИНАНТНОСТЬ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ НЕ УДАЕТСЯ ОБЪЯСНИТЬ РАЗЛИЧИЯМИ В РАСЧЕТНОЙ АФФИННОСТИ 15-МЕРНЫХ ПЕПТИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛЫ HLA КЛАССА I К АЛЛЕЛЬНЫМ МОЛЕКУЛАМ HLA-DR

Новоселецкий В.Н.¹, Абрамов В.Ю.²

¹ Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Несмотря на то что патогены обладают многочисленными эпитопами, способными стимулировать Т-лимфоциты, в природных условиях в зараженном организме иммунный ответ развивается против относительно небольшого числа эпитопов и выстраивается по иерархическому принципу. Природа этого феномена, известного как иммунодоминантность, остается слабо изученной.

Ранее мы описали проявления иммунодоминантности при развитии острого отторжения аллотрансплантата трупной почки человека. Мы показали, что быстрая потеря трансплантата коррелирует в большинстве случаев с несовместимостью всего лишь по одному аллоэпитопу молекул HLA класса I и рестрицирована по HLA-фенотипу реципиента (Абрамов, 2008, 2010).

Мы предположили, что условием проявления иммунодоминантности при аллотрансплантации являются различия в аффинности фрагментов молекул HLA класса I к молекулам HLA-DR. Для проверки предположения был проведен сравнительный анализ аффинности с помощью веб-сервиса NetMHCIIpan-2.1 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCIIpan/>). Ввиду высокой гомологичности молекул HLA класса I между собой из каждой группы антигенов HLA, характеризующейся каким-либо одним общим аллоэпитопом, выбирали один антиген HLA и сканировали его аминокислотную последовательность для выявления фрагментов, высокоаффинных к различным HLA-DR. Например, аллоэпитоп A9C присутствует на аллельных молекулах HLA-A2, 23, 24, 68 и 69, из которых мы выбрали HLA-A2. При анализе расчетной аффинности 15-мерных фрагментов HLA-A2 к HLA-DR7 были обнаружены две области аминокислотной последовательности HLA-A2, где фрагменты демонстрируют высокую аффинность. Однако сходная картина имела место как при расчете аффинности фрагментов HLA-A2 к другим аллельным молекулам HLA-DR, так и при расчете аффинности фрагментов других молекул HLA класса I с общими аллоэпитопами к различным аллельным молекулам HLA-DR. Таким образом, явление иммунодоминантности при аллотрансплантации трупной почки человека не удается объяснить исключительно различиями в аффинности единичных деривативных пептидов молекул HLA класса I.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ХОЛОДОВОЙ ИШЕМИИ ТРАНСПЛАНТАТА И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

*Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б.,
Морозова В.В., Апанасенко Н.В., Мелюкова Ю.Ф.,
Попова Л.К., Мацуленко Е.Н., Парфенова А.С., Белянкина Л.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Холодовую ишемию трансплантата (ХИТ) нередко называют в числе факторов, губительных для пересаженного органа. Немалые усилия прилагаются к тому, чтобы сократить продолжительность ХИТ.

Для изучения влияния ХИТ на исход трансплантации нами исследована 10-летняя выживаемость 347 аллотрансплантатов трупной почки, пересаженных в клинике нашего учреждения в 1997–2006 гг. Все реципиенты получали неорал, азатиоприн или препараты микофеноловой кислоты, кортикостероидные гормоны. Индукционная терапия анти-CD25-моноклональными антителами проведена в 49 случаях. В зависимости от продолжительности ХИТ все операции разделены на две группы. Тремстам семи пациентам был пересажен трансплантат, холодовая ишемия которого составила от 6 до 23 ч (медиана = 18 ч). Остальные пациенты (n = 47) получили трансплантат, подвергшийся более продолжительной холодовой ишемии (медиана = 25 ч). Консервирующим раствором служил кустодиол. В обеих группах актуариальная выживаемость трансплантатов вычислена методом моментов Каплана–Мейера. Пересаженный орган считали утраченным при возврате реципиента к заместительной терапии гемодиализом или в случае смерти больного с функционирующим трансплантатом. Достоверность различий оценивали с применением логрангового критерия. Полученные результаты приведены в таблице.

ХИТ, ч	n	Выживаемость трансплантата, % (среднее ± статистическая ошибка среднего)					
		1 год	2 года	4 года	6 лет	8 лет	10 лет
6–23 (Me = 18)	307	83 ± 2	78 ± 2	71 ± 3	66 ± 3	61 ± 3	58 ± 4
24–28 (Me = 25)	47	89 ± 5	87 ± 5	76 ± 6	60 ± 8	57 ± 8	53 ± 8

Актуариальная 10-летняя выживаемость трансплантатов, подвергшихся продолжительной холодовой ишемии, не отличалась от выживаемости трупных почек с более коротким сроком ХИТ (p = 0,90). При построении регрессионной модели выживаемости трансплантата по Коксу, включавшей, наряду с ХИТ, в качестве аргументов пол и возраст реципиента и донора, уровень предсуществующих антител, совместимость по HLA-ABDR, не было отмечено достоверной связи расчетной 10-летней выживаемости трансплантата трупной почки с длительностью ХИТ. Представленные данные убеждают, что в настоящее время продолжительная ХИТ не отягощает долгосрочного прогноза выживаемости трансплантата трупной почки.

**ПАРАДОКСАЛЬНО ВЫСОКАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ
ТРАНСПЛАНТАТОВ ТРУПНОЙ ПОЧКИ, ПЕРЕСАЖЕННЫХ
СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫМ РЕЦИПИЕНТАМ**

*Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б.,
Морозова В.В., Апанасенко Н.В., Мелюкова Ю.Ф., Попова Л.К.,
Мацуленко Е.Н., Парфенова А.С., Белянкина Л.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Предоперационная анти-HLA-сенсibilизация снижает шансы реципиента на осуществление трансплантации, а в том случае, если пересадка все же происходит, рассматривается как один из прогностически неблагоприятных для выживаемости трансплантата факторов. Мы сравнили ближайшие и отдаленные результаты трансплантации трупной почки сенсibilизированным и несенсибилизированным реципиентам. Все трансплантации (n = 415) были выполнены в клинике нашего центра в 1996–2008 гг. Во всех случаях цитотоксический кросс-матч был отрицательным. Повторные трансплантации в анализ не включались. В зависимости от предоперационного уровня предсуществующих антител, которые выявляли методом комплементзависимого лимфоцитолита, все реципиенты были разбиты на четыре группы (табл.). В каждой группе была вычислена 1-годовая выживаемость трансплантата, расчетная 20-летняя выживаемость трансплантата и продолжительность периода полужизни трансплантата. Полученные результаты приведены в таблице.

Предоперационный уровень предсуществующих антител, %	n	Одногодичная выживаемость трансплантата, %	Расчетная 20-летняя выживаемость трансплантата, %	Период полужизни трансплантата, год
0	332	82	32	13,9
1–10	61	84	28	11,6
11–50	20	96	55	21,1
Свыше 50	2	100	н. д.	н. д.
Всего	415			

Вопреки ожиданиям, высокий уровень предсуществующих антител у реципиента был связан не с ускоренной потерей, но с более длительным сохранением функции аллотрансплантата трупной почки.

Можно допустить, что пациенты с высоким уровнем предсуществующих антител, как это ни парадоксально, находятся в более выгодном положении по сравнению с несенсибилизированными или слабо сенсibilизированными пациентами. Как правило, после стимуляции аллоантигенами HLA реципиенты вырабатывают весьма ограниченный репертуар антител, и высокий уровень предсуществующих антител на самом деле отражает сенсibilизацию против аллоэпитопов с высокой популяционной частотой фенотипа. Шансы сенсibilизированных пациентов на трансплантацию невысоки (табл.). Однако прямая перекрестная проба эффективно отсекает донорские фенотипы, против которых сенсibilизированный реципиент выработал (и, нельзя исключить, вообще способен выработать) антитела. Для проверки этой идеи мы планируем проанализировать фенотипы трансплантатов, пересаженных сенсibilизированным пациентам, и специфичность анти-HLA-антител у этих больных.

О ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТА ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ТРУПНОЙ ПОЧКИ НА ОТДАЛЕННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Морозова В.В., Апанасенко Н.В., Попова Л.К., Мацуленко Е.Н., Мелюкова Ю.Ф., Белянкина Л.В., Парфенова А.С.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

В последние годы донорами трупной почки все чаще становятся пожилые люди. Мы сравнили отдаленные результаты трансплантации трупной почки в зависимости от возраста донора и реципиента трансплантата. Все трансплантации были выполнены в клинике нашего центра в 1996–2010 гг. Пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: циклоспорин или такролимус, азатиоприн или микофенолаты, кортикостероидные гормоны. В 124 случаях применялись анти-CD25-моноклональные антитела. Повторные трансплантации в анализ не включались. Ожидаемые показатели 20-летней выживаемости и продолжительности полужизни трансплантата приведены в таблицах.

Возраст донора, годы	n	Расчетная 20-летняя выживаемость трансплантата, %	Период полужизни трансплантата, годы
18–30	96	41	18,2
31–40	137	39	17,6
41–50	159	31	13,5
51–60	74	8	5,4
Всего	466		

Возраст реципиента, годы	n	Расчетная 20-летняя выживаемость трансплантата, %	Период полужизни трансплантата, годы
18–30	110	32	12,9
31–40	140	38	16,6
41–50	123	21	9,6
51–60	79	31	14,1
Всего	452		

Выживаемость трансплантата продемонстрировала выраженную, все нарастающую по мере старения донора тенденцию к укорочению. Если донор был не старше 40 лет, выживаемость практически не зависела от его возраста. Заметное падение выживаемости наблюдалось по достижении донором возраста 41–50 лет, однако результаты ухудшались катастрофически, если донор был старше 50 лет.

Четкой зависимости результата трансплантации от возраста реципиента обнаружено не было. Наиболее высокие показатели ожидаемой выживаемости были характерны для реципиентов среднего возраста, наименее высокие – для реципиентов, вступающих в пожилой возраст.

Приведенные результаты убеждают, что возраст донора должен служить одним из основных критериев при принятии решения о трансплантации трупной почки.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ПО АНТИГЕНАМ HLA-A, -B, -DR НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г., Калужина Н.Н., Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Белянкина Л.В., Парфенова А.С., Мелюкова Ю.Ф., Попова Л.К., Мацуленко Е.Н.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В некоторых авторитетных современных инструкциях при выборе реципиента почки рекомендуется принимать во внимание лишь совместимость реципиента по антигенам HLA-DR (см., например, optn.transplant.hrsa.gov). Однако у такого подхода остается немало противников, указывающих на то, что «классические» антигены HLA класса I способны эффективно стимулировать иммунное аллораспознавание, ведущее к отторжению трансплантата.

Цель и метод исследования

Для изучения влияния несовместимости по антигенам локусов HLA-A, -B и -DR на выживаемость трансплантата мы вычислили показатели 5-летней актуарияльной выживаемости аллотрансплантатов почек, полученных от трупного донора или от живого донора-родственника. Все пересадки были выполнены в нашем центре в 1996–2009 гг. Результаты приведены в таблице.

Несовместимость по HLA	Трупный донор		Живой родственный донор	
	n	Актуарияльная 5-летняя выживаемость трансплантата, %	n	Актуарияльная 5-летняя выживаемость трансплантата, %
HLA-A = 0	75	65	50	78
HLA-A > 0	457	67	169	85
HLA-B = 0	18	94	39	96
HLA-B > 0	514	65	180	81
HLA-DR = 0	68	73	49	92
HLA-DR > 0	464	65	170	80
Всего	532	66	219	83

Результаты и обсуждение

Пятилетняя выживаемость почки, донором которой был живой родственник реципиента, была на 17% выше выживаемости трупного органа. При пересадке трупной почки совместимость по HLA-DR давала 8% прибавку в выживаемости, тогда как совместимость по HLA-B давала почти 30% прибавку. Выживаемость несовместимых по HLA-A трансплантатов на 2% превышала выживаемость совместимых. При пересадке почки от живого донора совместимость по HLA-DR давала 12% прибавку в выживаемости, тогда как совместимость по HLA-B давала 15% прибавку. Выживаемость совместимых по HLA-A трансплантатов была на 7% ниже выживаемости несовместимых. Выживаемость полностью совместимых по HLA-B трансплантатов в обеих группах была практически одинаковой и превышала 90%.

Заключение

При выборе реципиента почки отказ от достижения совместимости с донором по HLA-B нецелесообразен.

ВЛИЯНИЕ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ДЕТЕЙ

Румянцев А.Л.¹, Айнидинов Д.Р.³, Бобрынина В.О.¹, Валов А.Л.¹, Грачева Л.А.¹, Кузусев А.Ю.¹, Молчанова Е.А.¹, Райкина Е.А.², Петросян Э.К.³

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева» Минздравсоцразвития России, Москва

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Расширение количества иммуносупрессантов и совершенствование протокола иммуносупрессии при проведении трансплантации почки (ТП) у детей значительно снизили частоту кризов отторжения в раннем и позднем послеоперационном периоде. Частота развития оппортунистических инфекций у детей в первые 12 месяцев после ТП остается высокой и является основной причиной смерти после ТП. По данным NAPRTCS, среди всех оппортунистических инфекций у детей после ТП цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция составляет около 25%.

Цель

Оценить влияние ЦМВ-инфекции на выживаемость почечного трансплантата у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 201 больной, которому с 2005-го по 2011 г. выполнена алло-трансплантация трупной почки (АТП). Мальчиков было 108, девочек 93, средний возраст на момент трансплантации составил $14,5 \pm 0,2$ года. ЦМВ-серостатус донора и реципиента оценивался по уровню ЦМВ-IgG на момент трансплантации. После АТП все дети получали индукцию иммуносупрессии метипредом и поликлональными антителами и 5 больных – дополнительно анти-CD20-антитела, затем поддерживающую терапию блокаторами кальцинейрина, преднизолоном и препаратами микофеноловой кислоты. Для профилактики развития ЦМВ-инфекции назначался валганцикловир (ВГ) с 1-го по 180-й день. Доза валганцикловира

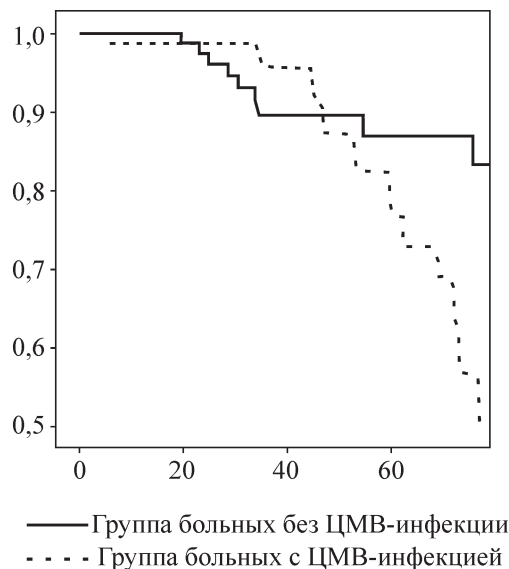


Рис.

рассчитывалась с учетом скорости клубочковой фильтрации и площади поверхности тела, согласно формуле W. Vaudry (2009). Мониторинг ЦМВ-инфекции осуществлялся определением ПЦР вируса в крови 1 раз в 2 недели. В зависимости от степени репликации вируса дети были разделены на две группы: группа А – 120 детей без репликации вируса (ПЦР ЦМВ 0–500 копий в мл), группа В – 81 ребенок с репликацией вируса (ПЦР ЦМВ более 500 копий в мл). По другим факторам (возраст реципиента, возраст донора, срок ожидания, число несовпадений по системе HLA, срок консервации, число эпизодов отторжения) исследуемые группы не различались.

Результаты

Дети группы А регулярно получали ВГ с 1-го по 180-й день. Было установлено, что дети из группы В по разным причинам нерегулярно получали ВГ. Выживаемость трансплантатов представлена на рисунке. До 45 месяцев после операции различий в выживаемости между группами практически нет. Однако в дальнейшем в группе В выживаемость трансплантатов значительно ухудшается ($p < 0,05$).

Выводы

ЦМВ-инфекция ухудшает выживаемость почечных трансплантатов у детей в отдаленном послеоперационном периоде. Регулярный прием ВГ после ТП снижает число эпизодов ЦМВ-инфекции.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ватазин А.В., Русанова Е.В., Зулькарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Исследование структуры микрофлоры в различных биообразцах, ее чувствительности к антибиотикам и факторов развития инфекционных осложнений может способствовать улучшению результатов трансплантации почки.

Цель

Изучить микробиологический спектр, чувствительность к антибиотикам возбудителей инфекций, а также факторы риска развития инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы

Выполнены микробиологические исследования 971 образца крови, мочи, раневого отделяемого, мокроты, полученного у 153 пациентов после трансплантации почки. Выявление факторов риска инфекционных осложнений проводилось при помощи регрессионной модели Кокса.

Результаты

Патогенные микроорганизмы обнаружены в 61,1% образцов: 100% образцов мокроты, 69,3% образцов мочи, в раневом отделении – 40,8%, в крови – 4,8%. Чаще всего обнаруживались грамположительные кокки. Грамотрицательные бактерии *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* встречались несколько реже. Наиболее часто встречаемая грамположительная флора (*Enterococcus* и *Staphylococcus*) обладала высокой чувствительностью к ванкомицину, линезолиду, доксициклину и умеренной – к амоксиклаву. Грамотрицательные аэробы *Klebsiella* и *E. coli* обладали большей чувствительностью к имипенему, эртапенему, умеренной чувствительностью к амоксиклаву. К большинству цефалоспоринов с разной степенью выраженности была устойчива вся флора.

Факторы риска развития сепсиса у реципиентов почечного трансплантата: возраст более 60 лет (ОШ 2,18, $p < 0,01$) и сахарный диабет (ОШ 1,87, $p < 0,01$). Факторы риска развития инфекционных осложнений мочевой системы: женский пол (ОШ 1,86, $p < 0,05$), сахарный диабет (ОШ 2,03, $p < 0,01$), длительная катетеризация мочевого пузыря (ОШ 3,88, $p < 0,01$), стентирование мочеточника трансплантата более одного месяца (ОШ 2,44, $p < 0,01$), подтвержденные эпизоды мочевых инфекций в течение шести месяцев до трансплантации (ОШ 1,76, $p < 0,05$), продолжительность гемодиализа более пяти лет (ОШ 2,14, $p < 0,01$), избыточная иммуносупрессия (ОШ 2,13, $p < 0,05$), реконструктивные вмешательства на мочеточнике трансплантата (ОШ 2,81, $p < 0,01$). Факторы риска респираторных инфекций: сахарный диабет (ОШ 2,41, $p < 0,01$), возраст более 60 лет (ОШ 1,99, $p < 0,05$), наличие хронических обструктивных или воспалительных заболеваний легких в анамнезе (ОШ 2,86, $p < 0,01$). Факторы риска инфекции послеоперационной раны и ложа трансплантата: повторные вмешательства в области ложа трансплантата (ОШ 2,39, $p < 0,01$), сахарный диабет (ОШ 1,95, $p < 0,05$).

Выводы

Бактериальные инфекции после трансплантации почки остаются актуальной проблемой вследствие стабильно высокой летальности и полирезистентности возбудителей к антибиотикам.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Кантария Р.О.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Вирусные гепатиты – до сих пор одна из самых часто встречаемых инфекций у больных с ХПН на дотрансплантационном этапе. При этом срок пребывания на гемодиализе и количество гемотрансфузий прямо пропорциональны риску инфицирования вирусными гепатитами (ВГ). Инфицированность вирусными гепатитами – независимый фактор риска смерти у больных на гемодиализе. Известно, что ВГ не увеличивают риск возникновения заболеваний почек, но способствуют повышению скорости прогрессирования ХПН и увеличивают риск смерти. Известны и внепеченочные проявления ВГ у реципиентов почек – различные гломерулярные поражения, которые чаще возникают в трансплантате *de novo*.

Для лечения вирусных гепатитов применяют рекомбинантные интерфероны, которые способствуют презентации вирусных антигенов и молекул HLA (*human leucocyte antigens*) на мембранах пораженных клеток, что приводит к усилению их лизиса лимфоцитами. Пегилированные интерфероны $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$, дольше сохраняющие свою концентрацию в крови, считаются «золотым стандартом» лечения вирусного гепатита С. Эффективность такой терапии у пациентов на гемодиализе достаточно высока: в 41–45% случаев при применении нативных интерферонов и в 45–75% – пегилированных интерферонов удается достигнуть устойчивого вирусного ответа при монотерапии. Частота побочных явлений достигает 33%. Однако риск развития острого отторжения у реципиентов ПАТ в результате лечения ВГ интерфероном, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах – 15–100%. В 50% случаев у реципиентов ПАТ не удается достигнуть устойчивого вирусологического ответа.

Возможным последствием перенесенного ВГ является формирование аутоиммунного хронического гепатита с последующим развитием необратимого цирроза или первичного рака печени. С помощью плазмафереза можно удалить аутоантитела и патологические метаболиты, что способствует торможению прогрессирования поражений печени. При высокой вирусной нагрузке медикаментозная терапия может быть недостаточно эффективна. В этих случаях эффективность терапии может быть повышена за счет применения экстракорпоральных методик, одной из которых является каскадная плазмофильтрация (КПФ). Благодаря небольшим размерам вирусов ВГ они могут быть эффективно удалены путем КПФ. В результате комплексной терапии достигается более быстрый и выраженный вирусологический ответ. Известно, что достижение быстрого полного и/или устойчивого вирусологического ответа при вирусном гепатите значительно улучшает долгосрочный прогноз.

Применение КПФ при лечении ВГ после трансплантации почки является безопасным и высокоэффективным методом, позволяющим добиться устойчивого вирусологического ответа без повышения риска развития острого отторжения трансплантата.

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ ДАННОЙ ПРОБЛЕМЫ

Крстич М., Зулькарнаев А.Б.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Проблема инфекции мочевых путей (ИМП) у реципиентов ренального трансплантата (РТ) является одной из самых частых. В настоящем обзоре представлены современные данные об ИМП после трансплантации почки (ТП). ИМП – термин, который охватывает широкий круг заболеваний, характеризующихся микробной колонизацией мочи и/или микробной инвазией с развитием инфекционного процесса в какой-либо части мочеполового тракта. Бактериальная колонизация мочевыводящих путей, и соответственно, изолированное присутствие бактерий в образце мочи (даже в сочетании с лейкоцитами), полученном в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии клинических проявлений мочевой инфекции определяются как бессимптомная ИМП (или бессимптомная бактериурия). В зарубежных публикациях, широко обсуждается необходимость скрининга бессимптомной ИМП у РТ с высоким риском развития симптоматической ИМП, выработка критериев диагностики и тактики ведения пациентов. Показания к антибактериальной терапии (АТ) при бессимптомной ИМП в различных популяциях остаются спорными. В настоящее время получила распространение концепция, основывающаяся на результатах клинических исследований, согласно которой антибактериальное лечение способствует уменьшению частоты симптоматической ИМП и улучшению клинических исходов. Это привело к широкому толкованию показаний к АТ при бессимптомной ИМП, в частности при катетер-ассоциированной и рецидивирующей бактериурии. С другой стороны, сторонники противоположной точки зрения обращают внимание на то, что антимикробная терапия может приводить к эрадикации невирулентных и инвазии патогенных микроорганизмов, а также к росту их антибактериальной устойчивости. В частности, у женщин-реципиентов нарушается нормальная микрофлора влагалища (в основном за счет уменьшения лактобактерий), что способствует колонизации влагалища энтеробактериями и грибами, которые в дальнейшем могут колонизировать уретру и мочевой пузырь с развитием реинфекции. Рецидивирующие ИМП после ТП вносят существенный вклад в развитие хронической трансплантационной нефропатии, которая характеризуется прогрессирующим фиброзом почечной ткани с неизбежной потерей функции РТ (Nankivell B.J. et al., 2006). При анализе зарубежных данных ИМП после ТП были подробно изучены у 134 больных, где частота возникновения ИМП составила 53,7%, и что наиболее интересен тот факт, что не различалась при использовании различных протоколов иммуносупрессии и составляла от 0 до 1,8%. У большинства пациентов (60,5%). Как правило, ИМП развивались в первый месяц после операции. По данным исследования зарубежных авторов, анализируя полученные данные, следует подчеркнуть, что частота ИМП составила 65,4% у больных с урологическими осложнениями после трансплантации против 40,7% у пациентов без урологических проблем. Таким образом, ИМП являются нередким осложнением после ТП, учет факторов риска позволяет проводить целенаправленную профилактику ИМП у РТ.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Крстич М., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Инфекционно-воспалительные урологические осложнения и заболевания представляют сложную проблему после трансплантации как для диагностики, так и для лечения. Цель настоящей работы заключалась в исследовании этиологического и патогенетического развития данных осложнений. Проведен анализ современной литературы (45 источников) с помощью системы Medline. Суммируя данные литературы, можно сделать заключение, что уже во время трансплантации в ответ на хирургическую травму тканей реципиента, а также ишемическое и реперфузионное повреждение трансплантата в организме реципиента одновременно возникает реакция развернутого неспецифического воспаления в результате активации иммунной системы образующимися провоспалительными цитокинами и мигрирующими воспалительными клетками (LaRosa и соавт., 2007). Установлена прямая патогенетическая зависимость между развитием органной дисфункции, септических осложнений, а также исходом и степенью выраженности иммуносупрессии (Наточин Ю.В., 2007). Именно в этот период неустойчивого иммунного равновесия присоединение инфекционно-септического компонента является прямым предиктором уросепсиса. Однако нарушение уродинамики, оптимальных топографических соотношений в свою очередь благоприятствует проникновению инфекции из мочевых путей в кровеносное русло за счет механизма лоханочно-венозных рефлюксов и прогрессированию системной воспалительной реакции (Лопаткин Н.А. и соавт., 2004). По литературным данным, выполняемый при оперативном вмешательстве анастомоз между мочеточником трансплантата и мочевым пузырем реципиента формируется с заранее патологически измененной тканью мочевого пузыря вследствие массивного и порою длительного лечения глюкокортикоидами (Янковой А.Г., 2005). Такой мочевой пузырь склонен к явлениям хронического воспаления и в последующем к развитию бессимптомной бактериурии после трансплантации. В отдельных случаях причиной стойкой бактериурии может быть нефункционирующий трансплантат. Особое место занимает формирование стеноза после выполнения уретероцистоанастомоза в области подслизистого тоннеля в патологически измененной стенке мочевого пузыря. На фоне хронической субкомпенсированной инфравезикальной обструкции именно это место является толчком для развития тяжелых гемодинамических нарушений в ренальном трансплантате (активного рефлюкса в трансплантат и гидронефроза трансплантата), что в свою очередь является пусковым моментом в развитии пиелонефрита трансплантата. Роль различных аспектов этиологии и патогенеза уросепсиса в посттрансплантационном периоде и особенностей морфологических, иммунологических и неспецифических факторов возникновения и прогрессирования этой патологии имеет не только большое научное значение, но и весьма важный практический выход в создании новой терапевтической стратегии, поскольку это будет способствовать улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Крстич М., Базаев В.В., Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Трансплантация почки является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Гнойно-септические состояния являются причиной более 50% случаев всех осложнений в послеоперационном периоде после трансплантации почки. Исходно тяжелое состояние пациента, иммуносупрессивная терапия, ишемические и реперфузионные повреждения трансплантата, а также длительность оперативного вмешательства служат предрасполагающими факторами неблагоприятного исхода. Применяемая в настоящее время иммуносупрессивная терапия, необходимая для подавления реакции отторжения трансплантированного аллогенного органа, вызывает нарушение противоинфекционного иммунитета. Расширение арсенала новых иммунодепрессантов способствует значительному снижению потери трансплантатов почек, предупреждает возникновение (развитие) реакций отторжения и увеличивает продолжительность функционирования пересаженного органа. При этом отмечено снижение сопротивляемости организма реципиента, что влечет за собой рост числа гнойно-септических осложнений. Следует отметить увеличение выявления полирезистентных штаммов бактерий в посттрансплантационном периоде. Трансплантация почки сопровождается рядом технических проблем, способствующих развитию гнойно-септических осложнений, которые, как правило, развиваются в ишемизированной ране при некачественном гемостазе. Возникновение гнойно-септических осложнений у реципиентов ренального трансплантата зависит от множества причин, среди которых основные – экзогенная, эндогенная и смешанная инфекции. Известно, что пути распространения, как правило, зависят от микробного возбудителя. Суммируя данные литературы, следует отметить, что *Pseudomonas aeruginosa* распространяется через медицинское оборудование (аппараты ИВЛ), *Staphylococcus aureus* – аэрогенным путем, через воздух и воду, руки персонала. *Klebsiella spp.* передается при несоблюдении гигиены рук персоналом. Необходимо отметить, что основными факторами риска развития нозокомиальных инфекций являются проблемные микроорганизмы – метициллинрезистентные стафилококки, ванкомицинрезистентные энтерококки, грамотрицательные бактерии – продуценты β-лактамаз расширенного спектра. Таким образом, анализируя проблему гнойно-септических осложнений после трансплантации почки, следует сказать, что данная проблема не утратила свою актуальность, о чем свидетельствует большинство зарубежных публикаций. Подобная тональность повторяется и в отечественных публикациях, дальнейшее изучение причин развития гнойно-септических осложнений с целью их предотвращения является перспективным направлением в развитии современной клинической трансплантологии.

ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ: СКРИНИНГ МАРКЕРОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кудрявцева Е.Н., Крстич М., Красавченко К.С., Кузин С.Н.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Постоянное совершенствование иммуносупрессивной терапии привело к значительному увеличению сроков выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов. Однако при этом инфекционные, в том числе вирусные, осложнения остаются серьезной проблемой посттрансплантационного периода. Установлено, что вирусы являются причиной не менее 50% всех инфекций у реципиентов ренального трансплантата (РТ). С первого по шестой месяц посттрансплантационного периода наибольшую роль играют инфекционные заболевания, вызванные цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ). Человеческий цитомегаловирус (ЦМВ) является ДНК-вирусом и относится к семейству бета-герпес-вирусов (вирус герпеса человека 5-го типа). ЦМВ-инфекция после ТП развивается у 30–60% реципиентов РТ (Прокопенко Е.И. и соавт., 2011). У пациентов после трансплантации активная ЦМВ-инфекция может быть представлена реактивацией латентного эндогенного вируса или попаданием экзогенного вируса из донорского органа (в частности, почки). В качестве дополнительной меры, обеспечивающей инфекционную безопасность почки, взятой у трупного донора, в России внедрено обследование на наличие маркеров ЦМВ-инфекции – антител класса IgM (у подавляющего большинства взрослых людей до 90%), IgG, свидетельствующие об активной фазе ЦМВ-инфекции, встречаются значительно реже – в 2–4% случаев. В рамках данной проблемы выполнено обследование на наличие антител к ЦМВ класса IgM и IgG с помощью тест-систем «ВектоЦМВ-IgG-стрип» и «ВектоЦМВ-IgM» (ЗАО «ВекторБест», Россия) у 46 потенциальных доноров. В результате анти-ЦМВ класса IgG («anamnestические») были обнаружены у 89% потенциальных доноров (41) и у 11% (5) их не выявили. Анти-ЦМВ класса IgM определены у 9% эффективных доноров почки (4). Такую частоту определения маркеров острой фазы ЦМВ-инфекции можно расценить как высокую. В настоящее время наличие маркеров оппортунистических инфекций не является противопоказанием к ТП, но реципиентам РТ от эффективных доноров с наличием маркеров острой фазы будет проведена более интенсивная превентивная профилактическая противовирусная терапия. Анализируя литературные данные, следует отметить, что в США также проводится подобное исследование на наличие маркеров вируса ЭБВ. Большое клиническое значение имеет не только прямое повреждение вирусом органов и тканей при его репликации, но и не прямые вирусные эффекты, к которым относятся поражение трансплантата, развитие оппортунистических инфекций и увеличение частоты посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний.

Таким образом, результаты данного исследования позволили предпринять меры к снижению манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов РТ в 2 раза и дали возможность вовремя назначить адекватную противовирусную терапию.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ МСР-1 В МОЧЕ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

Лимарева Л.В., Колсанов А.В., Авдеева А.А., Попова С.И., Данильченко О.П.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Самара

Самарский центр трансплантации органов и тканей, Самара

Несмотря на успехи трансплантационной иммунологии и совершенствование иммуносупрессивной терапии, отторжение трансплантата и ЦМВ-инфекция по-прежнему остаются главным препятствием для успешной трансплантации органов. До сих пор однозначно не определены биологические маркеры, специфичные для отторжения пересаженной почки или вирусной инфекции, позволяющие своевременно диагностировать и предотвращать кризы отторжения и их последствия. В последнее время в качестве такого биологического маркера рассматривают МСР-1 (monocyte chemotactic protein-1), являющийся мощным хемотаксическим и активирующим фактором моноцитов / макрофагов, синтез которого индуцируется ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-6 и ИЛ-4. Однако содержание МСР-1 увеличивается не только при остром отторжении трансплантата, но и при множестве патологических состояний, сопровождающихся инфильтрацией тканей мононуклеарными клетками.

Целью исследования явилась сравнительная оценка изменений содержания МСР-1 в моче стабильных реципиентов почки, реципиентов в период криза отторжения трансплантата и с манифестацией ЦМВ-инфекции, а также выявление корреляций между уровнем хемокина в моче и биохимическими показателями крови. Концентрацию МСР-1 в моче определяли с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия).

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, уровень МСР-1 в моче коррелирует с уровнями креатинина и мочевины в сыворотке крови (связь сильная, положительная, $r = 0,7$, $p < 0,001$). После трансплантации почки у стабильных пациентов с нормально функционирующим трансплантатом, без признаков отторжения и инфекций, уровень МСР-1 в моче составляет в среднем $541,5 \pm 60,4$ пг/мл и не коррелирует с уровнями мочевины и креатинина в крови. У пациентов с клиническими признаками острого отторжения уровни МСР-1 в моче возрастают до $1569,6 \pm 343,8$ пг/мл, при этом не выявляется статистически значимой взаимосвязи с биохимическими показателями крови. При манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки уровни МСР-1 поднимаются до максимальных значений, составляя в среднем $2174,7 \pm 296,3$ пг/мл при сильной отрицательной корреляции с уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($r = 0,9$, $p < 0,001$).

Таким образом, исследование показало, что и при кризах острого отторжения трансплантата, и в случаях манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки имеет место повышение уровня МСР-1 в моче. Однако при ЦМВ-инфекции увеличение содержания хемокина не сопровождается увеличением уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови.

**СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АНТИ-HLA-АНТИТЕЛ
ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ И МУЛЬТИПЛЕКСНЫМ
ПРОТОЧНЫМ МЕТОДАМИ**

Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Калужина Н.Н., Абрамов В.Ю.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Определение предсуществующих антител у потенциального реципиента аллотрансплантата почки является важным в клиническом плане исследованием, позволяющим оценить «трансплантабельность» больного, принять решение о необходимости применения специальных методов подготовки пациента к операции и персонализации схемы иммуносупрессии. В последние годы для выявления HLA-антител стали широко использоваться методы, основанные на принципе специфического связывания антител с очищенными гликопротеинами HLA, зафиксированными на твердой фазе.

Мы выполнили скрининг HLA-антител двумя разными твердофазными методами в образцах сыворотки крови 55 потенциальных реципиентов трупной почки, состоящих в листе ожидания нашего центра. Антитела против антигенов HLA класса I и II выявляли методом твердофазного ИФА (GTI, США) и мультиплексным проточным методом с использованием анализатора Luminex и наборов LifeScreen Delux (GeneProbe, США). Оба метода выявляют антитела класса IgG. В ИФА результат расценивался как «положительный» при двукратном превышении порогового значения оптической плотности. В мультиплексном анализе характер реакции оценивался при помощи прилагаемого программного обеспечения Quick-Typе.

Результаты приведены в таблицах.

анти-HLA класса I				анти-HLA класса II			
		Luminex				Luminex	
		+	–			+	–
ИФА	+	11	4	ИФА	+	11	2
	–	10	30		–	11	31

Как видно из приведенных данных, доля положительных откликов, полученных на Luminex, значительно больше полученных методом ИФА. Мультиплексным методом анти-HLA-антитела были обнаружены в 38% образцов по I классу и в 40% по II классу, методом ИФА – в 27 и 24% соответственно. Из 40 отрицательных откликов по I классу, полученных методом ИФА, 10 дали положительный отклик на Luminex. Однако были и обратные случаи: из 34 отрицательных откликов на Luminex, 4 дали положительный ответ на ИФА. Аналогичная картина наблюдается и по II классу. Коэффициент корреляции между обоими методами составил 44,3% по первому классу и 50,7% по второму.

Причиной расхождения результатов могут являться различные факторы. Высокая доля положительных ответов на Luminex может быть обусловлена большей чувствительностью лазерного анализатора. Кроме того, это можно объяснить более широкой представленностью антигенов HLA в наборах для Luminex. В то же время в последнее время в литературе появились работы о конформационных изменениях молекул на поверхности твердой фазы, что может объяснить случаи присутствия положительного отклика только методом ИФА.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИ-HLA-АНТИТЕЛ ИММУНОФЕРМЕНТНЫМ И ЛИМФОЦИТОТОКСИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ

Богданова Н.Б., Апанасенко Н.В., Абрамов В.Ю.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

К настоящему времени разработано несколько принципиально отличных методов определения анти-HLA-антител.

Цель исследования

Сравнить результаты определения анти-HLA-антител в сыворотке крови потенциальных реципиентов аллотрансплантата трупной почки двумя методами.

Материалы и методы

Исследована сыворотка периферической венозной крови 181 пациента. Антитела выявляли стандартным комплементзависимым микролимфоцитотоксическим тестом (ЛЦТТ) с 20–30 образцами лимфоцитов периферической венозной крови случайно выбранных доноров и методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами для определения антител класса IgG против антигенов HLA-ABCw (GTI, США). ЛЦТТ выполняли с образцами сыворотки, полученными за 1–3 мес. до трансплантации, ИФА – с образцами, полученными за 1–5 мес. до трансплантации. В ЛЦТТ результат расценивался как «положительный», если цитотоксизм наблюдался хотя бы в одном из 20–30 тестов; в ИФА – при не менее чем двукратном превышении порогового значения оптической плотности.

Результаты

Методом ЛЦТТ цитотоксины были обнаружены в 26% образцов (рис.). Методом ИФА анти-HLA-антитела были обнаружены в 50% образцов. Доля образцов, в которых антитела не были выявлены ни одним из методов, составила 41%. Доля образцов, в которых антитела были обнаружены обоими методами, составила 17%. В трети образцов антитела были выявлены только методом ИФА. В 9% образцов антитела были обнаружены только с помощью ЛЦТТ. Корреляция результатов, полученных обоими методами, была слабоположительной ($r = 0,15$; $p = 0,046$).

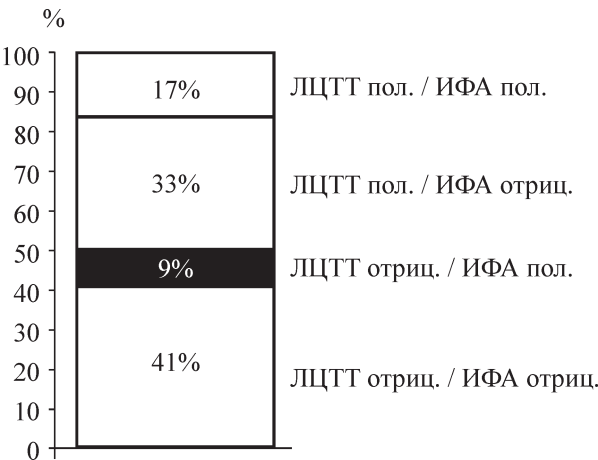


Рис.

Заключение

Причины расхождения полученных разными методами результатов требуют дальнейшего анализа, однако предварительно можно выдвинуть несколько объяснений. Прежде всего, у одного и того же пациента антитела не всегда определялись обоими методами в одних и тех же образцах сыворотки, и хотя бы отчасти расхождения можно объяснить временными флюктуациями концентрации антител. Высокая доля положительных только в ИФА образцов есть, возможно, следствие более высокой чувствительности метода, улавливающего антитела в низкой концентрации или против редких специфичностей и/или же подклассы антител, не связывающих комплемент. С другой стороны, положительная реакция только в ЛЦТТ может быть обусловлена антителами IgM, которые не улавливает ИФА, и/или же не-HLA-цитотоксическими антителами (Opelz G., Lancet, 2005). Для верификации приведенных объяснений мы планируем сопоставить результаты ИФА с динамикой изменения во времени содержания в сыворотке пациентов антител, выявляемых в ЛЦТТ.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Козина О.А., Корнилов Н.Г., Рамазина Н.Ю., Зайцева Л.В.

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», Иркутск

Цель исследования

Оценить значение препарата эверолимус в составе комплексной иммуносупрессивной терапии у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки.

Материалы и методы

7 пациентам с почечным трансплантатом выполнена конверсия на ингибиторы пролиферативного сигнала (эверолимус). Показаниями к конверсии считали: нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (2), онкопатологию (2), сочетание нефротоксичности ингибиторов кальциневрина (CNI-нефротоксичность) и онкопатологии, кондиломатоз вульвы (1). Диагноз CNI-нефротоксичности подтвержден морфологически. Радикальное лечение злокачественных новообразований выполнено 4 пациентам с последующей конверсией.

Возраст пациентов на момент операции (Тх) $30,9 \pm 14,7$ года, время от Тх до конверсии $52,1 \pm 39,4$ мес. 3 пациента имели высокий иммунологический риск (повторная Тх, наличие лимфоцитотоксических антител, отсутствие индукции антителами). Исходно назначена 3-компонентная иммуносупрессивная терапия, включая CNI (циклоsporин (СуА) – 5, такролимус (Тас) – 2), препараты микофеноловой кислоты (6) или азатиоприн (1) и стероиды (7).

В последующем у 3 пациентов CNI были отменены, у остальных 4 пациентов доза CNI была снижена в среднем на 58,3% для СуА ($p < 0,05$) и на 34% для Тас, у 5 пациентов – одновременная отмена микофенолатов/азатиоприна, у 2 – снижена доза препаратов микофеноловой кислоты на 50%. Концентрация СуА натощак $56,8 \pm 18$ нг/мл и через 2 часа после приема 364 ± 57 нг/мл ($p < 0,01$), концентрация Тас натощак 2,5 нг/мл. Концентрация эверолимуса натощак при сочетании с низкой дозой CNI $4,3 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$), при отмене СуА – $6,1 \pm 0,8$ нг/мл. Длительность наблюдения 6 месяцев.

Эффективность эверолимуса оценивалась по выживаемости реципиентов и трансплантатов, наличию/отсутствию кризов отторжения. Безопасность и переносимость определялась по функции почечного трансплантата, частоте нежелательных явлений (протеинурия, гиперхолестеринемия, инфекции).

Результаты

Выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 100%. Во всех случаях отмечено улучшение функции трансплантата: медиана креатинина крови в 0–1–6-й месяцы составила соответственно 125–107,7–108 ммоль/л ($p < 0,05$), медиана расчетной СКФ (MDRD) 52,3–61,3–70 мл/мин ($p < 0,05$). В 1 случае при проведении протокольной биопсии диагностировано пограничное отторжение по Bannf, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, увеличена доза такролимуса (концентрация Тас натощак 3,5 нг/мл).

Мы констатировали незначительное увеличение протеинурии (ПУ) с $0,09 \pm 0,07$ до $0,15 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,05$), и только в одном случае ПУ достигла 1 г/л, в связи с чем эверолимус был отменен. На фоне приема статинов достоверно снизился уровень общего холестерина с $6,5 \pm 0,4$ до $6,05 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,05$). За период наблюдения у 3 пациентов из 7 – рецидив инфекции МВС.

Выводы

Применение эверолимуса в сочетании с низкими дозами CNI и стероидами или с отменой CNI и половинной дозой микофенолатов и стероидов, у наиболее проблемных пациентов (CNI-нефротоксичность и/или онкологические заболевания), позволяет обеспечить удовлетворительную функцию трансплантата и выживаемость реципиентов в отдаленные сроки после пересадки почки, демонстрирует безопасность и хорошую переносимость.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНВЕРСИИ С ЦИКЛОСПОРИНА НА ТАКРОЛИМУС У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Ким И.Г., Столяревич Е.С., Томилина Н.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Оптимизация режимов иммуносупрессии является ключевым фактором улучшения отдаленных результатов трансплантации почки. Одним из подходов к такой оптимизации может быть конверсия с циклоспорина (ЦиА) на такролимус (Так), способствующая удлинению сроков функционирования трансплантированной почки после позднего отторжения (Столяревич Е.С., 2011), а также уменьшению риска кардиоваскулярных осложнений как главной причины поздних потерь почечного трансплантата.

Цель исследования

Оценить влияние конверсии с ЦиА на Так на важнейшие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов трансплантированной почки и на функциональное состояние почечного трансплантата.

Материалы и методы

В исследование включены материалы наблюдений 108 реципиентов почечного трансплантата (54,6% муж., 45,5% жен.), которым через $39,32 \pm 44,4$ мес. (от 1 до 204 мес.) была выполнена конверсия с ЦиА на Так. Средний возраст больных составил $38,2 \pm 12,9$ года. Показаниями к смене ингибитора кальциневрина у 68 из 108 (64%) пациентов было отторжение, причем у подавляющего большинства из них (в 85% случаев) имело место позднее острое либо активное хроническое отторжение. У 40 из 108 реципиентов (36%) перевод с ЦиА на Так выполняли в связи с необходимостью снижения дозы кортикостероидов с целью профилактики осложнений терапии. Длительность наблюдения после конверсии составила $20,5 \pm 13,1$ мес. (1–60 мес.). Функцию трансплантата оценивали по уровню креатинина в плазме крови. Кризы отторжения во всех случаях констатировали на основании клинико-лабораторных данных и верифицировали морфологически (по пункционной биопсии почечного трансплантата). Для оценки влияния конверсии с ЦиА на Так на факторы риска кардиоваскулярных заболеваний проведен сравнительный анализ уровня холестерина, гликемии, урикемии и артериальной гипертензии на фоне лечения ЦиА и после перевода на Так. Кроме того, оценивали уровень суточной протеинурии, а также поддерживающую дозу кортикостероидов до и после конверсии, а у пациентов, конвертированных для снижения дозы стероидов, специально анализировали и динамику функционального состояния трансплантата.

Результаты исследования

Сравнительный анализ показал, что конверсия с ЦиА на Так приводит к достоверному снижению уровня холестерина в плазме крови – с $5,7$ (5; 6,5) до 5 (4,3; 5,9) ммоль/л ($p < 0,0001$). Точно так же после конверсии регрессировала и частота артериальной гипертензии, которая снижалась с 42% на фоне терапии ЦиА до 18% после перевода на Так ($p < 0,01$). С другой стороны, смена ингибитора кальциневрина не повлияла на гликемию и урикемию. Уровень сахара в плазме крови до и после конверсии с ЦиА на Так составил $4,9$ (4,5; 5,3) и $5,0$ (4,5; 5,5) соответственно ($p < 0,21$), а уровень мочевой кислоты $0,48$ (0,38; 0,55) и $0,48$ (0,39; 0,58) соответственно ($p < 0,2$). Конверсия не оказала также влияния и на показатель суточной протеинурии, который составил соответственно $0,03$ (0,01; 0,32) до и $0,029$ (0,01; 0,3) после конверсии ($p < 0,8$). Среднесуточная доза преднизолона после перевода больных с ЦиА на Так за время наблюде-

ния была снижена в среднем с 7,5 (5; 10) до 5 (2,5; 5) мг ($p < 0,001$). Полная отмена стероидов, однако, оказалась возможной лишь у 6 из 40 (15%) реципиентов. У остальных препятствиями к такой отмене явилась невозможность применения адекватной дозы микофенолатов из-за побочных явлений последних, что резко повышало риск отторжения при отмене кортикостероидов. Другим препятствием к полной отмене стероидов была умеренная (в пределах 0,5 г/л) протеинурия. В то же время следует отметить, что на фоне снижения дозы кортикостероидов после конверсии с ЦиА на Так наблюдалось даже некоторое улучшение функции почечного трансплантата: креатинин в плазме крови составил 0,12 (0,1; 0,15) до и 0,11 (0,09; 0,13) моль/л после конверсии ($p < 0,045$).

Заключение

Результаты исследований показали, что конверсия с ЦиА на Так приводит к снижению гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии, не повышая при этом риска развития посттрансплантационного диабета, и, кроме того, она позволяет минимизировать дозу кортикостероидов без ущерба для функции пересаженной почки.

ХРОНИЧЕСКОЕ АКТИВНОЕ АНТИТЕЛО-ОПОСРЕДОВАННОЕ ОТТОРЖЕНИЕ (ХААО) ДОМИНИРУЕТ В СТРУКТУРЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ (ХРО) ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА (ПАТ)

Никоненко А.С., Никоненко Т.Н., Траилин А.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования»
Министерства здравоохранения Украины, Запорожье

Вступление

Поздняя дисфункция ПАТ, ведущую роль в развитии которой играет ХРО, является серьезной проблемой, ограничивающей продолжительность жизни ПАТ. Гистологически среди случаев ХРО различают ХААО и хроническое активное Т-клеточно-опосредованное отторжение (ХАТО). Целью настоящего исследования было изучение структуры ХРО, его клинических, морфологических, гистохимических проявлений и прогноза.

Материал и методы

Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 18 удаленных ПАТ с поздней дисфункцией вследствие ХРО. Срок функционирования ПАТ составил $32,7 \pm 26,1$ мес. Гистологические срезы удаленных ПАТ окрашивали стандартными методами и иммуногистохимически с использованием антител к С4d, CD45R0 и CD68. Учитывали количество эпизодов острого отторжения (ОРО) в анамнезе, их стероидорезистентность, показатели функции ПАТ в 6 месяцев, длительность функционирования ПАТ.

Результаты

У одного больного было диагностировано изолированное ХАТО. В 17 случаях был выставлен диагноз ХААО, причем в 8 из них ХААО сочеталось с ХАТО. С присутствием и характерным распространением С4d-депозитов в ПАТ позитивно коррелировали такие гистологические изменения, как макрофагальная инфильтрация интерстиция ($R = 0,43$), утолщение базальных мембран (БМ) ПТК ($R = 0,56$), нейтрофильный капиллярит ($R = 0,44$), интерстициальные кровоизлияния ($R = 0,46$). Все перечисленные признаки характеризуют ХААО, причем последние 2 свидетельствуют о его активной фазе.

Частота выявления инфарктов в ПАТ достоверно выше у пациентов с продолжительностью жизни ПАТ до 3 лет (71,5%) по сравнению с теми, у кого ПАТ функционировал 3 года и больше (0%). Частота артериита (100%), фибриноидного некроза артерий или капилляров (100%) была достоверно выше в ПАТ, которые функционировали до 1 года, по сравнению с теми, которые функционировали более 3 лет (33,3; 33,3% соответственно). Рефрактерное к терапии стероидами ОРО в анамнезе достоверно чаще имело место у пациентов с длительностью функции ПАТ до 1 года (60%) по сравнению с теми, которые функционировали более 3 лет (0%). Величина протеинурии в 6 месяцев была достоверно ниже у пациентов с длительностью функции ПАТ более 3 лет – 56 (43–76,5) мг/сут по сравнению с теми, которые функционировали менее 3 лет – 89 (48–198) мг/сут.

Заключение

В структуре ХРО преобладает ХААО. Ключевыми морфологическими признаками ХААО являются: макрофагальная инфильтрация интерстиция, утолщение БМ ПТК, трансплантационная гломеруллопатия, нейтрофильный капиллярит, интерстициальные кровоизлияния, депозиты С4d в ПТК. Продолжительность жизни ПАТ у пациентов с ХРО достоверно сокращается в случае его антитело-опосредованной природы, наличия рефрактерного острого отторжения в анамнезе, высокой протеинурии в 6 месяцев.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Бирюкова Л.С., Рехтина И.Г.

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва

Множественная миелома (ММ) характеризуется значительной вариабельностью клинических и лабораторных признаков, что зачастую является причиной поздней диагностики. За последние три года в ГНЦ МЗ и СР находились на лечении пять больных (в возрасте от 38 до 54 лет), которым в связи с терминальной стадией ХПН была выполнена трансплантация почки, после чего была выявлена ММ. До операции четверо больных находились на программном гемодиализе в течение 5–36 мес., в одном случае была выполнена вторая родственная трансплантация почки. ММ была диагностирована на основании биопсии трансплантата в связи с отсутствием и ухудшением его функции (2 больных), развитием гипервискозного синдрома (в 1 случае), массивного остеодеструктивного поражения костей с мягкоткаными опухолями (2 пациентов). Проведение химиотерапии на фоне иммуносупрессивной терапии сопровождалось септическими осложнениями, что наряду с резким ухудшением функции трансплантата послужило показанием для выполнения трансплантатэктомии у трех больных.

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании трансплантата было доказано его поражение секретлируемым иммуноглобулином. У всех больных отмечалась резистентность к проводимой химиотерапии первой линии. В течение 2 лет наблюдения четверо больных умерло.

Выводы

Выполнение трансплантации почки при неустановленном диагнозе ММ приводит к утрате функции почечного трансплантата и фатальным осложнениям для пациента. Учитывая отсутствие патогномичных клинических и лабораторных признаков этого заболевания, всем больным перед трансплантацией почки необходимо выполнять иммунохимическое исследование крови и мочи.

СКРИНИНГ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Крстич М., Янковой А.Г.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Современная хирургическая техника, новые иммуносупрессанты и повышение качества консервирующих растворов привели к улучшению результатов трансплантации почки (ТП). В США число реципиентов с функционирующим ренальным трансплантатом (РТ) составило 100 больных на миллион населения (Guidebook, 2008), а в Российской Федерации – 30,4 на миллион населения (Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2009). Проведен обзор современной литературы по проблеме развития злокачественных новообразований после ТП. Одной из ведущих причин смерти больных после ТП в мире в 40–55% случаев являются сердечно-сосудистые заболевания, однако все большее влияние на долгосрочную выживаемость оказывают онкологические заболевания. По данным United States Renal Data System (USRDS), риск развития злокачественных новообразований в этой группе выше в 3–4 раза по сравнению с общей популяцией. И только 7% смертных случаев после онкологических заболеваний связаны с ТП. Следует отметить, что у реципиентов РТ возникают определенные типы опухолей, в частности это чешуйчато-клеточный рак кожи (в том числе рак губы), основным фактором которого является инфицированность вирусом папилломы человека, обнаруживаемым почти в 60% всех случаев (за исключением меланомы и лимфомы) (De Fijter J.W., 2007). В определенных ситуациях риск развития этих осложнений увеличивается. Например, риск развития инфекционных заболеваний и злокачественных опухолей возрастает при лечении острого отторжения препаратами поли- или моноклональных антител к Т-лимфоцитам. Вероятность развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции увеличивается при трансплантации почки от ЦМВ-положительного донора ЦМВ-отрицательному реципиенту. Риск развития лимфопролиферативных заболеваний возрастает при трансплантации почки от донора, инфицированного вирусом Эпштейна–Барр, неинфицированному реципиенту. Основным модифицируемым фактором риска развития является иммуносупрессивная терапия. Сложно определить роль того или иного препарата в возникновении онкологических заболеваний, так как они в посттрансплантационном периоде назначаются в комплексе (Jeremy R. et al., 2007).

Таким образом, анализируя данные отчета USRDS, следует отметить, что наиболее распространенные в общей популяции новообразования кожи, легких и кишечника наблюдаются после ТП приблизительно в 2 раза чаще. Аналогичные показатели получены в отчете Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) и свидетельствуют, что встречаемость ассоциированных с трансплантацией опухолей, таких, как саркома Капоши, может быть почти в 40 раз выше, чем в популяции в целом. По мнению M. Josep et al. (2007), наиболее характерными онкологическими заболеваниями после ТП в США являются немеланомные злокачественные новообразования кожи и посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, которые выявляются в 10–30 раз чаще, а рак почки – почти в 15 раз чаще, чем у общей популяции.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ: ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Крстич М., Базаев В.В., Зулькарнаев А.Б.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Гнойно-септические урологические осложнения после аллогенной трансплантации почки являются достаточно сложной и многопрофильной проблемой. Это во многом обусловлено не только необходимостью проведения адекватной иммуносупрессивной терапии, но и трудностями дифференциальной диагностики с возникающими в послеоперационном периоде инфекционными осложнениями другой этиологии (вирусными, грибковыми) и бактериальными инфекциями другой локализации. Аллогенная трансплантация почки, как любое другое оперативное вмешательство, сопряжена с риском возникновения септических осложнений, в том числе – уросепсиса. Проведен анализ современной литературы (35 источников) с помощью системы Medline.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о наиболее значимых факторах, являющихся предикторами гнойно-септических урологических осложнений:

1. Аллогенная трансплантация почки может осложниться гнойно-септическими процессами (в том числе и уросепсисом), которые особенно тяжело протекают у реципиентов ренального трансплантата (РТ).
2. Донорские органы (в частности, почки) могут быть инфицированы еще в организме потенциального донора, а также на этапе его эксплантации.
3. Во время хирургического вмешательства и в посттрансплантационном периоде осуществляется катетеризация центральных сосудов, мочевого пузыря, дренирование раны, что создает дополнительные условия для развития локализованных, а затем и генерализованных инфекционных осложнений.
4. Потенциальные реципиенты РТ находятся в состоянии уремии, страдают анемией, белково-энергетической недостаточностью, могут иметь метаболические нарушения, которые сами по себе в значительной степени изменяют иммунный статус.
5. Проведение в посттрансплантационном периоде иммуносупрессивной терапии создает условия для вторичного иммунодефицита, т. е. угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов, продукции антител, глубокого снижения противоинфекционного иммунитета.

Таким образом, частота возникновения указанных осложнений, по данным зарубежных и отечественных исследований, остается стабильно высокой на протяжении десятилетий. Развитие таких осложнений зависит от различных факторов. Гнойно-септические урологические осложнения (в том числе уросепсис) влияют не только на результат аллогенной трансплантации почки и длительность функционирования РТ, но зачастую могут быть причиной досадных потерь функционирующих трансплантатов, а порой и смерти пациентов после трансплантации вследствие генерализации инфекционного процесса. О чем свидетельствуют зарубежные публикации, в частности отчет United States Renal Data System, по данным которого у реципиентов РТ имеется повышенный риск госпитализации (в 41,53 раза) по поводу септицемии по сравнению с общей популяцией. Развитие септицемии у госпитализированных реципиентов чаще всего было связано с инфекциями мочевых путей – в 30,6% случаев. У реципиентов РТ с септиемией средняя выживаемость составила 9,03 года по сравнению с 15,73 года у больных с аллогенной трансплантацией почки без данного осложнения (USRDS, 2008).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФТОРАНА В КОНДИЦИОНИРОВАНИИ ДОНОРА

Климушева Н.Ф., Серебряков И.Ю.

ГБУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

Первично-нефункционирующий трансплантат или отсроченная функция почечного аллотрансплантата как результат реперфузионных осложнений до настоящего времени остаются одной из важнейших проблем клинической трансплантологии. Целью настоящей работы явилось изучение влияния перфторана на первичную функцию почечного трансплантата (ПФТ) при использовании его на этапе фармподготовки и кондиционирования донора. Проведен ретроспективный анализ 57 историй болезни пациентов с пересаженной почкой. Контрольная группа составила 29 реципиентов с трансплантацией почки от доноров «с бьющимся сердцем», которым проведена стандартная фармподготовка. Донорам 28 реципиентов исследуемой группы наряду со стандартной фармподготовкой за 30 мин до изъятия органов в/в вводился перфторан в дозе 1,5–2 мл/кг. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния. Результаты исследования оценивались по наличию немедленной или отсроченной функции трансплантата, темпу диуреза, содержанию и динамике в крови креатинина, мочевины, электролитов, состоянию почечного кровотока.

Выводы

Использование перфторана в фармподготовке и кондиционировании донора достоверно влияет на почечный кровоток, предотвращая реперфузионный синдром, а следовательно и дисфункцию трансплантата, снижает количество посттрансплантационных осложнений, уменьшает сроки стационарного лечения и финансовые затраты.

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Носов С.В., Полторак Е.А.

ГБЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Актуальность проблемы

Трансплантация почки – эффективный метод лечения пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН). Вопросами ведения этих пациентов мы занимаемся с 2001 г. Первые пересадки почки в Челябинской области были сделаны в 2009 г. Актуальным для нефрологов остается вопрос оптимизации схем иммуносупрессии после пересадки почки.

Цель исследования

Провести анализ нозологических форм заболеваний, приведших у наших больных к ТХПН, сопоставив их с литературными данными. Проанализировать схемы эффективной иммуносупрессии.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 70 пациентов с пересаженной почкой, причем 24 операции проведены в ГБЛПУЗ ЧОКБ. 6 из них были женщины, 18 – мужчины работоспособного возраста. Средний возраст наших пациентов $32,4 \pm 3,2$ года.

Основные нозологические формы, приведшие к ТХПН: 10 пациентов с хроническим ГН, 8 – с хроническим пиелонефритом, 4 – с гипертоническим нефросклерозом, 2 – врожденные аномалии развития почек. Для постановки диагноза нами широко применялись следующие методы обследования: пункционная биопсия почки, методы радионуклидной диагностики, КТ, иммунологические методики, УЗИ-исследования. Средняя длительность заболевания до ТХПН – $10,4 \pm 0,4$ года. Все пациенты были взяты на трансплантацию в процессе лечения хроническим гемодиализом. Немедленная функция трансплантата наблюдалась у 20 пациентов (60,6%). Криз отторжения отмечался у 6 пациентов (в 18,8% случаев). Отсроченная функция трансплантата – 7 пациентов (21,2%).

По виду трансплантации почки пациенты были распределены следующим образом: родственная пересадка – 6, трупная – 18.

При ведении данных пациентов мы придерживались следующих алгоритмов лечения: предоперационная подготовка проводилась антибиотиком широкого спектра действия, солумедролом, симулектом.

Иммуносупрессия в раннем послеоперационном периоде:

- кортикостероиды: 0,8 мг/кг со снижением до 0,5 мг/кг к концу 1-го мес.;
- циклоспорин А: 6–8 мг/кг (в зависимости от концентрации препарата в крови) или програф 10–12 мг/сутки;
- иммуносупрессия в фазе поддерживающей терапии;
- кортикостероиды: 10 мг/сут;
- мофетила микофенолат (селлсепт) 2 г/сутки или майфортик 1440 мг/сутки;
- циклоспорин А: 3–5 мг/кг/сут (в дозе, обеспечивающей концентрацию препарата в крови в пределах терапевтического окна, – 100–200 нг/мл) либо програф 4–8 мг/сутки.

Все пациенты в соответствии с порядками ведения контролируют уровень циклоспорина, такролимуса в крови в областном диагностическом центре.

Наши данные сопоставимы с мировым опытом.

ПЕРВЫЕ ШАГИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

*Исмоилов С.С., Достиев А.Р., Файзуллаев А.Х., Одинаев О.М.,
Назаров Б.И., Гулишанова С.Ф., Мавлонов Ф.Б., Саймухиддинов М.М.*

ГУ «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека»
Министерства здравоохранения Республики Таджикистан
Кафедра общей хирургии № 1 Таджикского государственного медицинского
университета им. Абуали ибни Сино

Цель исследования

Информировать специалистов о первых результатах родственной аллотрансплантации почки ожидания в Республике Таджикистан.

Материал и методы исследования

В период с апреля 2010-го по апрель 2012 г. в нашей клинике наблюдались 32 больных с разными вариантами гломерулонефрита, которым была выполнена родственная аллотрансплантация почки. Среди них было 28 (87,5%) мужчин, женщин – 4 (12,5%). Средний возраст пациентов составлял $36,4 \pm 6,2$ года. Показанием к указанной операции были: хронический гломерулонефрит (29), сахарный диабет 2 типа (2) и поликистоз почек (1), которые привели к хронической почечной недостаточности в терминальной стадии. Все больные готовились к операции по общепринятой схеме, включая программный диализ. Средний срок ожидания и подготовки больных к операции пересадки почки составил $1,5 \pm 0,3$ месяца. Следует заметить, что на сегодняшний день в листе ожидания находятся более 160 больных, нуждающихся в пересадке почки, а проблема одна – нехватка донорских органов.

Результаты

При выборе родственного донора мы придерживались общепринятых критериев обследования, отбора, включая оценку групповой АВ0-совместимости с реципиентом, тканевого типирования и результата оценки «кросс-матч». Особое внимание уделялось изучению семейного анамнеза пациентов и обсуждению с их семьями кандидатуры приоритетного потенциального родственного донора.

При комплексном обследовании, включая ангиографическое исследование сосудов почки, у 8 доноров было обнаружено две отдельно отходящие почечные артерии, раннее деление почечной артерии у 2 доноров. У 2 пациентов обнаружены добавочные артерии, отходящие от верхнего полюса почки, которые требовали наложения анастомоза между основной ветвью и внутренней подвздошной артерией, а при добавочной артерии – с наружной подвздошной артерией. В 3 случаях анастомоз наложен между наружной подвздошной артерией и обеими ветвями по отдельности. У 8 больных анастомоз был наложен между единственным стволом почечной артерии и наружной подвздошной артерией. Время холодовой ишемии почки в среднем составило 45 ± 5 мин. Среди оперированных больных интра- и послеоперационные осложнения не наблюдались. Только в одном случае после успешной операции у больного появилось кровотечение из дренажа. В экстренном порядке была выполнена ревизия операционной раны, геморагия из мышцы, которая потребовала наложения гемостатических швов.

Введение иммуносупрессоров по стандартной схеме начинали пред-, интраоперационно и в послеоперационном периоде. Иммуносупрессивная терапия продолжалась по схеме тройной терапии, которая контролировалась тестированием их уровня в крови реципиентов. Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии с хорошо функционирующей почкой и находятся под постоянным диспансерным наблюдением специалистов нашего Центра.

Заключение

Результаты выполненных родственных трансплантаций почки в Республике Таджикистан соответствуют правилам общей трансплантологии. На сегодняшний день актуальным является полноценное обеспечение донорскими органами больных с терминальными стадиями заболеваний почек.

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Трансплантология прочно завоевала свое место в решении проблемы лечения осложнений сахарного диабета и связано это, в первую очередь, с трансплантацией почки больным с терминальной хронической почечной недостаточностью, развивающейся в исходе диабетической нефропатии. В России, по обобщенным данным 31 центра трансплантации за 2011 г., число пациентов с диабетической нефропатией в листах ожидания трансплантации почки составляет 752 человека, с хронической болезнью почек V ст. другой этиологии – 2256 чел. Таким образом, на долю диабетической нефропатии приходится 33%, что совпадает с данными мировой статистики.

Вопрос о целесообразности трансплантации поджелудочной железы с целью защиты трансплантата почки от развития диабетической нефропатии является логичным следствием улучшения результатов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом. Сравнение результатов изолированной трансплантации почки у пациентов с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек V ст. другой этиологии показало, что в отдаленном периоде показатели выживаемости пациентов, которым выполнена изолированная трансплантация почки по поводу диабетической нефропатии (63%), несколько ниже выживаемости пациентов, которым трансплантация почки выполнена по поводу ХПН другой этиологии (71%). Одним из объяснений причин выявленных различий является доказанная более высокая отдаленная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе больных диабетом после изолированной трансплантации почки, связанная с прогрессированием диабетической макроангиопатии при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена на фоне подкожной инсулинотерапии.

Каковы показания к трансплантации поджелудочной железы?

- во-первых, при наличии у пациентов с диабетической нефропатией показаний к трансплантации почки целесообразно выставлять показание к одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки, так как последний вариант операции обеспечивает больше отдаленных преимуществ, а риск оперативного вмешательства и осложнений пожизненной иммуносупрессивной терапии существенно не отличается;
- во-вторых, прогрессирование поздних осложнений диабета у больных с пересаженной почкой по поводу диабетической нефропатии является показанием к трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки;
- целесообразность изолированной трансплантации поджелудочной железы является менее очевидной и продолжает обсуждаться.

В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России (ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова) за 2010–2011 гг. выполнено 14 одномоментных трансплантаций панкреатодуоденального комплекса и почки. Используемая нами хирургическая техника сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы включает имплантацию в брюшную полость, системный венозный отток и дренирование экзокринного секрета в мочевой пузырь. Такой выбор хирургической техники позволяет лучше контролировать течение раннего послеоперационного периода.

Ключевые моменты ведения реципиентов трансплантата поджелудочной железы в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова включают: прекращение инсулинотерапии в интраоперационном пе-

риоде за 1 час до реперфузии трансплантата, индукцию иммуносупрессии с помощью моноклональных анти-CD25-антител, трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина в раннем послеоперационном периоде (такролимус или циклоспорин А), отмену кортикостероидов в течение 6 месяцев после операции. К моменту окончания операции, как правило, наблюдается нормализация уровня сахара в крови, и в дальнейшем нормогликемия сохраняется без необходимости назначения экзогенного инсулина на фоне полноценного сбалансированного питания пациентов.

Помимо контроля динамики гликемии, у пациентов проводится исследование других показателей компенсации углеводного обмена и эндокринной функции поджелудочной железы. После трансплантации поджелудочной железы отмечалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем, и через 3 месяца после операции данный показатель состояния углеводного обмена не отличался от контрольной группы здоровых лиц.

Результаты теста толерантности к глюкозе позволяют сделать заключение о наличии нормальной секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой у реципиентов трансплантата поджелудочной железы. Уровень С-пептида у пациентов повышался сразу после операции одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки и в отдаленном послеоперационном периоде не отличался от показателей у здоровых лиц.

Умеренная гиперинсулинемия, отмечавшаяся у оперированных и наблюдаемых нами пациентов, не сопровождалась нарушением толерантности к глюкозе или нарушениями липидного обмена, и соответственно, рассматривалась как показатель хорошей функции трансплантата, а не фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, состояние пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки характеризуется нормогликемией уже с первых часов после операции; адекватной секрецией инсулина трансплантатом поджелудочной железы в ответ на углеводную нагрузку и поддержанием нормогликемии натощак без необходимости дополнительного введения инсулина, т. е. адекватным замещением потребности в инсулине с помощью трансплантата поджелудочной железы; нормализацией показателей неферментного гликозилирования белков. Все вышеперечисленное позволяет рассматривать трансплантацию почки и поджелудочной железы как оптимальный метод лечения пациентов с диабетом, осложненным терминальной стадией ХПН.

Минимальная ориентировочная потребность в трансплантации поджелудочной железы в России – около 1000 операций в год. Для развития данного направления в России необходимо овладение методикой трансплантации поджелудочной железы региональными центрами трансплантации почки; тесный контакт эндокринологов, нефрологов и трансплантологов при отборе потенциальных реципиентов и совершенствование системы органного донорства на основе создаваемой законодательной базы.

ПОЗИТИВНАЯ ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ОКАЗАНИИ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Шевченко О.П., Кунцевич Н.В., Ахаладзе Д.Г., Арзуманов С.В., Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

По мере улучшения результатов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом возник вопрос о целесообразности комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы. Трансплантация поджелудочной железы может рассматриваться, с одной, как способ защиты трансплантата почки от диабетической нефропатии, с другой стороны – как способ уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет нормализации метаболических процессов. Оксидативный стресс является значимым фактором, участвующим в патогенезе осложнений сахарного диабета, а также в повреждении тканей и формировании органной недостаточности у трансплантологических больных. Увеличение синтеза свободных радикалов кислорода и уменьшение защитного антиоксидантного потенциала крови после трансплантации может быть связано с целым рядом причин: ишемическим реперфузионным повреждением аллотрансплантата, иммуносупрессией, развитием осложнений в послеоперационном периоде и др. К числу биомаркеров, косвенно отражающих напряженность оксидативного стресса, можно отнести рецептор к конечным продуктам гликозилирования RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), позволяющий оценивать степень компенсации углеводного обмена, и фактор риска развития атеросклероза гомоцистеин.

Цель исследования

Охарактеризовать динамику прямых и косвенных биомаркеров оксидативного стресса в плазме крови больных диабетической нефропатией после комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки.

Методы

Анализ проводили до и в различные сроки после комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки 13 пациентам с диабетической нефропатией, оперированным в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова. В плазме крови с помощью иммуноферментного метода измеряли концентрацию гомоцистеина («Axis Shield», Германия – Норвегия) и RAGE (R&D Systems, США). Напряженность оксидативного стресса измеряли по выделению активных форм кислорода, общую антиоксидантную способность – по снижению содержания катионов, присутствующих в исследуемой крови, с использованием колориметрического метода (анализатор FORM Plus, Callegary, Италия).

Результаты

После трансплантации поджелудочной железы и почки отмечалось уменьшение напряженности оксидативного стресса: снижение оксидантного ($3,41 \pm 0,56$ ммоль/л H_2O_2 до операции и $2,68 \pm 0,73$ ммоль/л H_2O_2 после, $p < 0,05$) и, наоборот, повышение антиоксидантного статуса ($0,34 \pm 0,08$ ммоль/л Trolox до операции и $0,60 \pm 0,04$ ммоль/л Trolox после, $p < 0,05$).

Исходно повышенный уровень RAGE (3788 ± 2066 пг/мл в группе пациентов с диабетической нефропатией и 791 ± 413 пг/мл в контрольной группе здоровых лиц) в течение первого месяца после трансплантации снижался до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых лиц (рис.), и продолжал оставаться в пределах нормальных значений в отдаленном периоде (752 ± 386 пг/мл через 1 месяц после трансплантации, 836 ± 376 пг/мл через 5 лет после трансплантации).

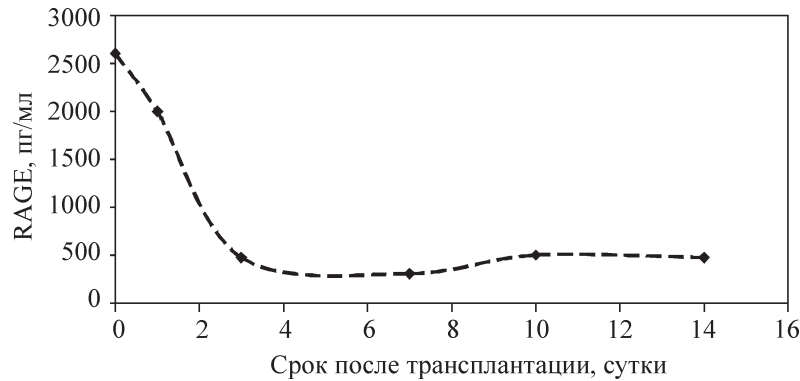


Рис. Динамика RAGE у пациентки Б., 28 лет, в течение месяца после одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки

Уровень гомоцистеина, значительно повышенный у пациентов с диабетической нефропатией ($27,2 \pm 15,4$ мкмоль/л), достоверно снижался уже к концу первого месяца после комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки ($13,9 \pm 9,2$ мкмоль/л). В течение первых 30 суток после трансплантации концентрация гомоцистеина находилась в корреляционной зависимости от срока операции ($r = -0,74$, $p = 0,025$); можно предположить, что снижение уровня гомоцистеина связано с улучшением его выделения пересаженной почкой.

Заключение

Состояние пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки характеризуется нормализацией показателей неферментного гликозилирования белков, снижением уровня гомоцистеина, уменьшением напряженности оксидативного стресса. Трансплантация поджелудочной железы и почки пациентам с диабетической нефропатией оказывает позитивное влияние на процессы, участвующие в патогенезе микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОГРАММЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Григорьев Е.В., Быков А.Ю., Юшина Е.Г., Зяблицкая Е.М., Поршенников И.А.

ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

Комбинированная трансплантация поджелудочной железы и почки – эффективный метод медицинской помощи больным сахарным диабетом 1 типа, осложненным почечной недостаточностью. В Государственной Новосибирской областной клинической больнице в течение последних 20 лет осуществляются трансплантации почки больным с терминальной почечной недостаточностью. Выполнено более 400 трансплантаций почки. В 2009 г. была начата программа трансплантации печени. С августа 2010-го по апрель 2012 гг. выполнено 12 трансплантаций печени. Позитивные результаты трансплантации печени и почек обеспечили предпосылку для начала работы по реализации программы комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки в нашей больнице.

Численность населения Новосибирской области на 2012 г. составляет 2,684 млн. Потребность в комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки должна составлять до 20 в год. Сейчас эти пациенты получают заместительную почечную терапию методами программного гемодиализа и перитонеального диализа. Без трансплантации поджелудочной железы и почки пациенты, страдающие терминальной почечной недостаточностью в исходе сахарного диабета, умирают от прогрессирования осложнений диабета. Срок жизни на заместительной почечной терапии в данной группе пациентов по нашим данным не превышает 5 лет. За все время в нашей клинике выполнено лишь 13 изолированных трансплантаций почки больным сахарным диабетом 1 типа (3,14% от общего числа пересадок), хотя среди больных с терминальной почечной недостаточностью таких пациентов больше 6%. В настоящее время ведется работа по формированию листа ожидания комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки. По состоянию на апрель 2012 г. в него включены 6 пациентов.

В 2007–2011 гг. ежегодное число доноров органов с констатированной смертью мозга составляло в среднем 10. С учетом жесткого отбора доноров поджелудочной железы мы можем предполагать, что при современном уровне развития органного донорства в нашем регионе число эффективных эксплантаций поджелудочной железы может составить 2–3 в год. В настоящее время ведется активная работа по увеличению объемов органного донорства в нашем регионе: разработаны медико-экономические стандарты констатации смерти мозга, ожидается их утверждение региональным фондом обязательного медицинского страхования.

Таким образом, мы считаем, что выполнение комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки является перспективным видом медицинской помощи больным сахарным диабетом 1 типа, осложненным почечной недостаточностью, в нашем регионе. Повышение эффективности работы по органному донорству, безусловно, должно привести к расширению объемов и спектра трансплантологической помощи.

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ, БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ И СОТРУДНИКОВ ЦЕНТРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ДИАЛИЗА

Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Каражас Н.В., Янковой А.Г., Русанова Е.В., Гулимова С.Ю., Степанов В.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Возбудитель пневмоцистоза у человека – *Pneumocystis jirovecii* – является типичным микроорганизмом-«оппортунистом», вызывающим клинически манифестное заболевание только у иммунокомпрометированных больных. В то же время носительство антител к пневмоцистам достаточно часто встречается в общей популяции.

Целью исследования было сравнительное изучение частоты инфицированности пневмоцистами больных на программном гемодиализе (ГД) и сотрудников Центра трансплантации и диализа, а также частоты выявления пневмоцистоза у реципиентов ренального трансплантата (РТ) с легочными инфекциями (ЛИ). В исследование включены 35 сотрудников Центра трансплантации и диализа (медицинский персонал); 13 практически здоровых лиц, не контактирующих с больными; 33 пациента, получающих лечение программным гемодиализом; 29 реципиентов РТ с легочными инфекциями. У всех обследованных определялись в сыворотке крови антипневмоцистные антитела IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа, у реципиентов РТ с тяжелыми ЛИ, кроме того, мокрота или бронхоальвеолярная жидкость исследовались на наличие пневмоцист в непрямой реакции иммунофлюоресценции. Исследования проводились в лаборатории оппортунистических инфекций ГУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи».

Антипневмоцистные антитела класса IgG выявлялись чаще у медицинского персонала (68,6%) по сравнению с диализными пациентами (42,4%), $p = 0,05$. Кроме того, у медицинских работников Центра трансплантации и диализа достоверно чаще выявлялся высокий титр антител IgG к пневмоцистам (более 1:800) по сравнению с пациентами на программном гемодиализе – 40 и 12,1% соответственно, $p = 0,02$. У здоровых лиц немедицинских профессий высокий титр антипневмоцистных антител IgG встречался реже, чем у медицинских работников (7,7 против 40%, $p = 0,04$).

Активный пневмоцистоз констатирован у 6 из 14 реципиентов РТ с микст-пневмонией (42,9%), что составило 19,3% всех легочных инфекций. Двое из шести больных с пневмоцистозом умерли, несмотря на комплексную терапию, включавшую высокие дозы триметоприма-сульфаметоксазола. Частота развития пневмоцистной пневмонии среди всех оперированных в 2006–2011 гг. пациентов была 2,9%.

Таким образом, пневмоцистная инфекция является важным фактором заболеваемости и летальности реципиентов РТ. Частота инфицированности пневмоцистами медицинского персонала Центра трансплантации и диализа выше, чем больных на гемодиализе и здоровых лиц немедицинских профессий. По-видимому, постоянно контактируя с больными, получающими иммуносупрессивную терапию, медицинские работники инфицируются пневмоцистами и могут быть своеобразным «резервуаром» инфекции.

3.

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ
И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ (ЛО)

*Новрузбеков М.С., Магомедов К.М., Джаграев К.Р.,
Невмержицкий В.И., Дриаев В.Т.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения,
Москва
МГМСУ, кафедра трансплантологии и искусственных органов, Москва
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Цель исследования

Оценить роль метацинового дыхательного теста (МДТ) при определении степени неотложности выполнения трансплантации печени (ТП) у больных с циррозом печени и при прогнозировании течения фульминантной печеночной недостаточности (ФП).

Материалы и методы

Для количественной оценки функциональных резервов печени МДТ выполнен 88 пациентам, включенным в ЛО. Обследовано 37 женщин и 51 мужчина в возрасте от 17 до 68 лет ($37,2 \pm 9,1$). С фульминантной печеночной недостаточностью 12 пациентов, с циррозом печени различной этиологии 76 пациентов. В 49,3% случаев этиологическим фактором цирроза был вирусный гепатит С или В, в 12,5% – алкогольный цирроз и в 6,25% – холестатический.

В программу обследования больных в ЛО ТП входило рутинное биохимическое исследование, включающее холинэстеразу (ХЭ), желчные кислоты (ЖК), преальбумин (ПрА). Исследовались параметры системы гемокоагуляции, выполнялись статическая гепатосцинтиграфия и комплексное ультразвуковое исследование. Тяжесть цирроза оценивалась по шкалам Child-Turcotte-Pugh (СТР) и Model for End-Stage Liver Disease (MELD).

Результаты

Выявлено достоверно значимое различие ($p < 0,05$) суммарного процента окисления метацина (CPDR, cumulative % dose rate) в группах пациентов, разделенных в зависимости от тяжести цирроза печени, оцененного по СТР. Полученные результаты заставили нас перевести 7 пациентов (находящихся в классе В по СТР) в группу больных, требующих выполнения ТП в первую очередь, так как CPDR у них был менее 4,6%. Четырём пациентам (находящимся в классе С по СТР) выполнение ТП было отсрочено, так как CPDR у них составил более 8,9% – они могли ждать. Трансплантация печени была выполнена 40 пациентам (52,7%), операцию ожидают 22 (28,9%) пациента. Летальность в ЛО составила 18,4% (14 пациентов).

Анализ результатов МДТ у больных с фульминантным гепатитом показал достоверную отрицательную корреляционную связь CPDR и MELD. Из 12 пациентов выжили 7 (значения CPDR выше 4,6%), ТП была проведена 3 пациентам (значения CPDR менее 4,6%), без ТП умерло 2 пациента (значения CPDR 2,3 и 2,8%).

Выводы

МДТ является важным дополнительным методом, позволяющим оценить степень срочности выполнения ТП у больных с циррозом, и перспективным тестом у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью при решении дилеммы: продолжение консервативной терапии или трансплантация печени.

ДИНАМИКА ЛИСТА ОЖИДАНИЯ НА ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Семенюк И.В., Мищенко Е.В.

ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
отделение гастроэнтерологии, Белгород

Цель исследования

Оценка летальности и динамики распределения реципиентов в листе ожидания по тяжести состояния и классу неотложности трансплантации печени в Белгородской области.

Материалы и методы

В центре трансплантации печени, расположенном на базе Областной клинической больницы Святителя Иоасафа г. Белгорода, с февраля 2010-го по февраль 2012 г. в лист ожидания (ЛО) трансплантации печени было внесено 60 пациентов. В 2011 г. в ЛО состоял 51 пациент, внесено 10 реципиентов (19,6%), умерли 2 (3,9%) пациента, прооперировано 5 (9,8%) человек. За 2 года выполнено 9 (15%) операций ОТП. В настоящее время 48 (80%) пациентов ожидают трансплантацию печени. Основными причинами смерти пациентов явились прогрессирование печеночной недостаточности, кровотечения из ВРВП. Характер заболеваний у пациентов, ожидающих ОТП: 18 пациентов (37,5%) – ЦП HCV-этиологии, 14 (29,1%) – ПБЦ, 6 (12,5%) – ПБЦ + АИГ и ПБЦ + HCV, 3 (6,25%) – БКВ, 3 (6,25%) – АИЦ, 3 (6,25%) – КЦП, 1 (2%) – поликистоз печени.

В ЛО трансплантации печени не включались пациенты с тяжелыми некорректируемыми заболеваниями сердца, легких и другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с активным алкоголизмом, внепеченочными злокачественными заболеваниями и сепсисом, с активной репликацией HBV, а также при отсутствии понимания больным и его родственниками характера и необходимости ОТП, пожизненной иммуносупрессивной терапии.

Результаты

Распределение пациентов по классу неотложности (UNOS): 3-й класс – 34 пациента (71%) с хроническим заболеванием печени (Child-Pugh >7), требующие постоянной поддерживающей терапии; 4-й класс – 13 пациентов (27%) – временно неактивное состояние; 2Б класс – 1 пациент (2%) с хроническим заболеванием печени (Child-Pugh >10 баллов) или сочетание ХДЗП (Child-Pugh >7 баллов). Тяжесть состояния реципиента определялась по числовой шкале MELD: 3-й класс – 34 пациента (71%) с хроническим заболеванием печени (Child-Pugh >7), требующие постоянной поддерживающей терапии; 4-й класс – 13 пациентов (27%) – временно неактивное состояние; 2Б класс – 1 пациент (2%) с хроническим заболеванием печени (Child-Pugh >10 баллов) или сочетание ХДЗП (Child-Pugh >7 баллов) при наличии других медицинских критериев неотложности.

Выводы

Динамическая оценка тяжести состояния и класса неотложности трансплантации печени позволяют своевременно проводить комплексную терапию для предупреждения осложнений, что позволяет снизить летальность в ЛО. Проведение противовирусной терапии после ОТП пациентам с ЦП HCV-этиологии (37,5% пациентов в ЛО), особенно при дооперационной виремии более 1×10^6 МЕ/мл, позволяет уменьшить количество тяжелых форм острого вирусного гепатита С трансплантата.

КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ – КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Кашкин Д.П., Бугаев С.А., Смородский А.В.

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург

В период с 2006-го по 2011 г. под наблюдением находился 91 пациент с декомпенсированным циррозом печени (класс С по Child-Pugh). Основными осложнениями синдрома портальной гипертензии, требующими хирургического лечения, были: варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) III–IV степени и рецидивирующие кровотечения из них ($n = 58$, 64%), диуретикорезистентный асцит ($n = 37$, 41%), прогрессирующая печеночная недостаточность ($n = 19$, 21%). В 35% наблюдений имела место комбинация нескольких осложнений.

Во всех наблюдениях стремились к выполнению минимально инвазивных вмешательств. Для профилактики и купирования кровотечений из ВРВП применяли эндоскопическое лигирование ($n = 58$). Рецидивы пищеводно-желудочного кровотечения в ближайшем периоде имели место у 12,1% больных, в отдаленном – у 20,7%. Госпитальная летальность составила 5,2%. Портокавальное шунтирование ($n = 18$, 20%) в варианте дистального спленоренального анастомоза или мезентерикокавального Н-анастомоза выполняли при неэффективности эндоскопического лечения, удовлетворительных показателях клиренс-теста с индоцианином (скорость плазменной элиминации $>8\%/мин$), объеме печени >1300 мл и прогнозируемом проценте осложнений по шкале POSSUM $<60\%$. Летальных исходов и рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений после селективного и парциального шунтирования не было. Выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет составила $78 \pm 11,4$; $58,5 \pm 14,7$ и $35,1 \pm 15,6\%$ соответственно. Для коррекции диуретикорезистентного асцита осуществляли повторные парацентезы с фракционной эвакуацией асцитической жидкости с последующей ее ультрафильтрацией, криосорбцией и реинфузией. Восемью пациентам с сочетанием пищеводно-желудочных кровотечений и диуретикорезистентного асцита выполнен TIPSS. Годичная выживаемость составила 33%, основными причинами смерти были прогрессирование печеночной недостаточности и тяжелая постшунтовая энцефалопатия.

В период наблюдения ОТП в трансплантационном центре РНЦРХТ г. Санкт-Петербурга выполнена 14 больным. Из них у 3 больных ранее выполнен дистальный спленоренальный шунт, у 1 – мезентерикокавальный Н-анастомоз. 6 пациентам после портокавального шунтирования пересадки печени не потребовалось в связи с купированием геморрагического и асцитического синдромов и стабилизацией печеночной функции.

Таким образом, больные на ЛО трансплантации печени требуют динамического наблюдения хирурга в связи с риском развития различных осложнений синдрома портальной гипертензии. Выбор метода хирургического лечения должен быть дифференцирован с учетом тяжести состояния пациентов и риском развития послеоперационных осложнений и летальности. Преимущество нужно отдавать малоинвазивным вмешательствам.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ – КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

*Котиев Б.Н., Дзидзава И.И., Кашкин Д.П.,
Смородский А.В., Слободяник А.В., Бугаев С.А.*

ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург

Целью настоящего исследования явилось выявление ведущих предикторов выживаемости больных циррозом печени.

В основу исследования положен опыт лечения и наблюдения за 144 больными циррозом печени в период с 2006-го по 2011 гг. Средний возраст составил $47,9 \pm 11,9$ года. Выраженность гепатоцеллюлярной недостаточности оценивали по традиционным биохимическим тестам, параметрам доплерографии сосудов печени, результатам динамического клиренс-теста функции печени с индоцианином зеленым, данным компьютерно-томографической волюметрии печени. Для интегральной оценки степени печеночной дисфункции использовали шкалы Child-Pugh и MELD. С учетом критериев Child-Pugh пациенты распределились следующим образом: компенсированный цирроз (класс А) – 43 наблюдения, субкомпенсированный (класс В) – 81, декомпенсированный (класс С) – 20 больных. В зависимости от тяжести состояния по системе MELD в группу пациентов с количеством баллов менее 10 вошло 89 больных, в группу от 10 до 14 баллов – 50, от 15 до 19 баллов – 2 и в группу 20 и более баллов – 3 пациента. Основной причиной смерти в отдаленном периоде наблюдения являлось прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности ($n = 55, 45,8\%$). В 54 случаях пациенты живы и находятся под динамическим наблюдением.

В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса ведущими факторами риска для выживаемости были признаны тяжесть асцитического синдрома, уровень билирубина (более 43 мкмоль/л), альбумина (менее 30 г/л) и креатинина (более 78 мкмоль/л) плазмы крови, объемная скорость кровотока по воротной вене (менее 600 мл/мин) и индекс пульсации печеночной артерии (более 1,8), скорость плазменной элиминации индоцианового зеленого (менее 8%/мин) и объем печени по данным КТ-волюметрии (менее 1200 см³), а также степень активности некровоспалительного процесса в печени (ИГА более 9б). На основании установленных критериев рассчитан индекс дисфункции печени (ИДП). Изучение прогностической силы разработанной комплексной оценки гепатоцеллюлярной дисфункции показало, что ИДП обладает высокой разрешающей способностью в прогнозировании выживаемости больных циррозом печени ($c\text{-statistic} = 0,922 \pm 0,033$). Индекс дисфункции печени по своим предсказательным возможностям значительно превосходил критерии Child-Pugh и шкалу MELD как при прогнозировании двенадцатимесечной, так и трех- и пятилетней выживаемости.

Применение установленных прогностических критериев выживаемости больных циррозом, на наш взгляд, является перспективным для определения показаний и сроков выполнения трансплантации печени.

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В НИЖНЕМ НОВГОРОДЕ

*Рябова Е.Н., Васенин С.А., Кукош В.М.,
Муртазалиева М.С., Сорокина Э.А., Загайнов В.Е.*

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр»
Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород

В Нижнем Новгороде с 2009 г. осуществляется трансплантация печени от посмертного донора. Лист ожидания (ЛО) на трансплантацию печени (ТП) ведется с 2007 г., число больных в нем постоянно меняется (от 15 до 74). В ЛО в 2012 г. находится 63 пациента, из них 39 женщин и 24 мужчины, средний возраст $45,1 \pm 19,9$ года (от 19 до 66 лет). Количество больных с вирусными циррозами печени (ЦП) составляет 18 (28,6%) человек.

Все пациенты для включения в ЛО на ТП обследуются по единому протоколу. Протокол включает биохимические анализы, дающие возможность установить этиологию ЦП, а в случае диагностирования вирусного гепатита спрогнозировать возможность проведения противовирусной терапии в до- и посттрансплантационном периодах. Для определения противопоказаний к ТП проводятся инструментальные обследования. Всем пациентам в 100% случаев выполняется чрескожная пункционная биопсия печени под УЗ-контролем с целью морфологической верификации диагноза. Заключительным этапом осуществляется HLA-типирование.

За период с 2009-го по 2012 г. от посмертного донора выполнено 23 ТП (в т. ч. 3 пациентам с вирусными ЦП и одному – ТП и почки). Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 17,4% (4 человека). Причины летальности: ТЭЛА, фульминантная печеночная недостаточность, сепсис, панкреонекроз. В ЛО с 2007 г. летальность пациентов составила 29 человек (25,2%).

В посттрансплантационном периоде по протоколу все пациенты один раз в три месяца осуществляют мониторинг биохимических анализов, концентрации иммуносупрессивных препаратов в крови, контроль ЦМВ, ВПГ, ВЭБ, вирусов гепатитов В и С, УЗИ + УЗДГ-обследование трансплантата.

Пациенты получают следующие схемы иммуносупрессии: препараты такролимуса или циклоспорина (5 пациентов) + микофенолаты (11 пациентов) + ГКС (3 пациента). Трехкомпонентная схема иммуносупрессии связана с аутоиммунными причинами ЦП. Однокомпонентную схему получают пациенты с развитием лейкопении или язвенного колита. В общей структуре иммуносупрессии препараты циклоспорина принимают 6 (31,6%) пациентов, препараты такролимуса – 13 (68,4%). Конверсий иммуносупрессивных препаратов не было. Пациенты с вирусными ЦП после ТП испытывают трудности с получением противовирусной терапии.

Таким образом, полное комплексное обследование позволяет тщательно осуществить отбор пациентов для постановки в ЛО на ТП, выявить показания и противопоказания, значительно снизить осложнения в посттрансплантационном периоде. Детальный мониторинг пациентов после ТП помогает выявить возможные осложнения на раннем этапе, предупредить их дальнейшее развитие и прогрессирование.

ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В НОВОСИБИРСКЕ

*Поршенников И.А., Быков А.Ю., Григоров Е.В.,
Белобородов К.Ю., Грязнов К.А., Зяблицкая Е.М., Лащенко Е.В.*

ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная
клиническая больница», Новосибирск

С момента начала реализации в декабре 2009 г. программы ортотопической трансплантации печени (ОТП) в ГБУЗ НСО ГНОКБ по апрель 2012 г. в лист ожидания (ЛО) был включен 61 потенциальный реципиент. Движение в ЛО: умерли – 11 (18%); активный ЛО – 28 (45,9%); неактивный ЛО – 10 (16,4%); с августа 2010 г. выполнены ОТП 12 (19,7%) реципиентам в возрасте от 35 до 59 лет, средний возраст $50,6 \pm 8,12$ года (здесь и далее данные представлены как $M \pm SD$). Показания к ОТП: ПБЦ – 4 (33,3%), алкогольный ЦП – 3 (25%), криптогенный ЦП – 2 (16,7%), ЦП в исходе НСВ – 2 (16,7%), аутоиммунный ЦП – 1 (8,3%).

1 (8,3%) ОТП выполнена в условиях ингаляционной анестезии, 11 (91,7%) – в условиях комбинированной ингаляционной анестезии с эпидуральной анальгезией. Во всех случаях гепатэктомия произведена с сохранением ретропеченочного сегмента нижней полой вены (НПВ), мобилизация последней в 7 (58,3%) случаях произведена при сохраненной портальной перфузии печени (при этом у 2 больных использовалось временное полное пережатие НПВ), в 5 (41,7%) случаях – в условиях полной афферентной сосудистой изоляции печени (при этом у 2 больных сформирован временный портокавальный шунт). Во всех случаях кавальная реконструкция выполнена по типу «конец в бок», в 11 (91,7%) случаях на боковом, в 1 (8,3%) случае – на полном пережатии НПВ. Особенности портальной реконструкции не было. В 1 случае ОТП выполнена пациентке с функционирующим Н-образным мезокавальным шунтом из ePTFE, разобращенным интраоперационно. Особенности артериальной анатомии у донора/реципиента встретились в 5 (41,7%) случаях ОТП, восстановление артериального кровотока произведено в 8 различных вариантах, в 2 случаях потребовалась реконструкция артерий трансплантата на back-table, в 1 случае лигирована селезеночная артерия для предупреждения возможного steal-синдрома. Билиарная реконструкция во всех случаях выполнена в виде холедохо-холедохоанастомоза «конец в конец» без наружного дренирования. Среднее время холодовой ишемии составило $460,0 \pm 76,34$, вторичной тепловой ишемии – $43,3 \pm 11,74$, агепатического периода – $117,9 \pm 70,14$ мин. Кровопотеря варьировала от 700 до 2500 и в среднем составила $1283,3 \pm 518,45$ мл. Интраоперационной летальности не было. Ранняя послеоперационная летальность составила 8,3% – 1 реципиент умер вследствие внезапно развившихся фатальных нарушений ритма сердца, без электролитных нарушений, при обычном течении послеоперационного периода, других возможных причин смерти и послеоперационных осложнений при аутопсии не выявлено. В отдаленном послеоперационном периоде 1 пациент погиб вследствие низкодифференцированной аденокарциномы тела поджелудочной железы с канцероматозом, на момент ОТП признаков опухолевого процесса выявлено не было. Хирургические послеоперационные осложнения развились у 2 (16,7%) реципиентов: в 1 случае – ограниченное подпеченочное скопление желчи из хода Люшка, потребовавшее релапаротомии, в 1 случае – стриктура билиобилиарного анастомоза, желчеотток восстановлен путем временно-го эндобилиарного стентирования, стент удален через 2 месяца. Осложнений, связанных с сосудистой реконструкцией, не зафиксировано.

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Михайличенко Т.Г., Чернышева Е.М., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
Санкт-Петербург

Необходимость комплексного психоневрологического обследования больных с циррозом печени продиктована как тяжестью терминальной стадии болезни, так и наличием сопутствующих осложнений, одним из которых является печеночная энцефалопатия (ПЭ).

Материалы и методы исследования

Обследованы 30 больных из листа ожидания ОТП (15 женщин и 15 мужчин, средний возраст 48 ± 9 лет). Средние значения MELD – $16 \pm 4,2$. Исследовали неврологический статус, когнитивные, эмоциональные, астенические нарушения. Для изучения когнитивных нарушений и особенностей эмоционального реагирования на болезнь использовали психодиагностические методы: опросник невротических расстройств симптоматический; интегративный тест тревожности; опросник Зунга; «Счет по Крепелину», «Тест на зрительно-моторную координацию» – субтест А; «Методика на избирательность Мюнстерберга»; «Шкалы Векслера для изучения интеллекта взрослых» (WAIS), методы исследования функций мышления. Степень когнитивного дефицита оценивалась по «Краткой шкале оценки психического статуса» (MMSE).

Результаты

Большинство пациентов активно предъявляли жалобы на ухудшение памяти, внимания, высокую утомляемость, более 90% больных полностью ориентированы во времени и месте, показывали нормальный уровень осведомленности и психического контроля, функции мышления остаются сохранными. При исследовании мнестических функций выявлено снижение показателей кратковременной, непосредственной и оперативной памяти. Полученные шкальные оценки по субтесту «Воспроизведение цифр» методики WAIS ниже средних нормативных значений. Достоверно снижены показатели логической памяти. Исследование произвольного внимания показало снижение концентрации, переключаемости, повышенную истощаемость. Зрительно-пространственные нарушения выявляли у 80% больных. Когнитивные нарушения у 50% пациентов соответствовали степени легких и умеренных (MMSE). Выявлен высокий уровень неврозоподобных расстройств, среди которых доминируют расстройства сна, астенические, дереализационные и соматовегетативные. У большинства пациентов определяется высокий уровень личностной тревожности и незначительное снижение эмоционального фона настроения. По совокупности психологического и неврологического обследования в данной группе больных была диагностирована минимальная печеночная энцефалопатия (60,8%) и ПЭ I стадии (26%) по критериям West Haven, у 2 больных была определена ПЭ II стадии.

Заключение

На качество жизни больных, находящихся в листе ожидания ОТП, помимо симптомов терминальной стадии болезни печени оказывают влияние как высокий уровень невротизации, так и нарушения функций памяти и внимания. Функции мышления остаются сохранными. Тяжесть субъективно переживаемых больными расстройств памяти, внимания и симптомов астении превышает объективно выявленные их нарушения.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ МУНИЦИПАЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

*Дурлештер В.М., Марков П.В., Заболотских И.Б., Данилюк П.И.,
Синьков С.В., Голубцов В.В., Джалодян С.Р., Макаренко А.В.,
Гончаренко С.И., Корочанская Н.В., Усова О.А., Серикова С.Н.*

МБУЗ «Городская больница № 2 «Краснодарское многопрофильное
лечебно-диагностическое объединение», Краснодар

Подготовка к выполнению трансплантации печени в учреждении была начата в 2009 г. Предпосылками для этого послужили большой опыт больницы по оказанию высокотехнологичной хирургической помощи больным со сложными заболеваниями пищеварительной системы, в том числе значительный опыт операций на печени и поджелудочной железе, включая вмешательства с пластикой магистральных сосудов брюшной полости. Важным являлось наличие высокого уровня развития анестезиолого-реанимационной помощи (наличие трех специализированных реанимационных отделений, возможность выполнения всех видов экстракорпоральной детоксикации).

Специалисты (хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гастроэнтерологи, морфологи) прошли обучение в ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова».

Были получены лицензии и все необходимые документы для осуществления данного вида деятельности. Создана городская служба по координации органного донорства, налажена диагностика смерти мозга.

В 2011 г. выполнено две ортотопические трансплантации трупной печени.

Показанием к операции в обоих случаях послужил цирроз печени вирусной этиологии С. Оба пациента – мужчины в возрасте 50 и 49 лет.

Операции проведены без использования венозного шунтирования с сохранением нижней полой вены реципиента. В первом случае использован вариант кавальной реконструкции типа «бок в бок», во втором – типа «piggy back». В обоих случаях использован вариант билиарной реконструкции типа «конец в конец».

Иммуносупрессия проводилась с индукцией базиликсимабом и многокомпонентной схемой, включавшей кортикостероиды, такролимус и микофеноловую кислоту, с постепенной полной отменой кортикостероидов и переходом на монотерапию такролимусом.

В настоящее время срок после трансплантации составляет 12 и 7 месяцев, оба пациента чувствуют себя хорошо, регулярно проходят обследование. Оба адаптированы социально (работают).

Таким образом, первый опыт по выполнению трансплантации печени в условиях многопрофильной городской больницы показал ее эффективность, а востребованность данного вида помощи делает необходимым ее дальнейшее развитие.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОРТАЛЬНОГО И АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЛНОРАЗМЕРНОГО ТРУПНОГО ОРГАНА

Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А., Майстренко Д.Н., Боровик В.В.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург

Введение

Анатомические особенности воротной вены (ВВ) и печеночной артерии (ПА) как донорского органа, так и реципиента могут потребовать нестандартных подходов к восстановлению кровоснабжения печени.

Цель исследования

Обобщить опыт восстановления портального и артериального кровоснабжения при трансплантации печени в одном центре.

Материалы и методы

Данные ста первичных ортотопических трансплантаций полноразмерной трупной печени, выполненных в РНЦРХТ в 1998–2012 гг.

Результаты

Всем прооперированным больным, в период нахождения в листе ожидания, выполнена визуализация ВВ и печеночной артерии методами лучевой диагностики. У большинства больных (92%) патологических изменений ВВ не выявлено. Изменений ВВ использованных трансплантатов не было выявлено. При неизмененных ВВ реципиента и донора ее анастомоз выполнялся по типу «конец в конец». В семи случаях выявлены окклюзионные поражения ВВ реципиента. Реканализация тромба ВВ имела в 4 случаях. Выполнена тромбэктомия из ствола воротной вены с полным восстановлением кровотока. Сформированы анастомозы по типу «конец в конец». В трех случаях имелся полный тромбоз воротной вены. Интраоперационно установлено, что в одном случае был тромбирован ствол ВВ выше поджелудочной железы, а в остальных случаях тромбоз распространялся и на ветви ВВ. В случае изолированного тромбоза ствола ВВ тромбэктомия сопровождалась восстановлением адекватного кровотока. В двух случаях попытки тромбэктомии были неэффективны, и восстановление в одном случае обеспечено протезированием ВВ донорской подвздошной артерией, в другом – транспозицией донорской ВВ в нижнюю полую вену реципиента. Послеоперационный тромбоз ВВ встретился в одном случае – выполнена успешная тромбэктомия. В одном случае была установлена и подтверждена интраоперационно флелбэктазия ВВ. После резекции измененного участка ВВ на уровне верхнего края поджелудочной железы сформирован анастомоз «конец в конец». Добавочная ПА реципиента встретилась в 8%, три ПА – в 1% случаев. Добавочная ПА использованных донорских органов – у 10%. Сформированы отдельные анастомозы ПА в 5 случаях, общий ствол донорской ПА *in situ* – в 5 случаях. Флоуметрический контроль позволил выявить необходимость перевязки селезеночной (2), гастродуоденальной артерии (3), формирования анастомоза с аортой (1) или круротомии (1). Послеоперационных тромбозов ПА не отмечено.

Заключение

Окклюзионное поражение ВВ реципиента не является абсолютным противопоказанием, учитывая возможность восстановления кровотока или реконструкции. Варианты артериальной реконструкции определяются анатомическими особенностями донорского органа и реципиента. Показан флоуметрический контроль восстановленного воротного и артериального кровотока с целью оценки их адекватности.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ С РЕЗЕКЦИЕЙ НПВ БЕЗ ВЕНО-ВЕНОЗНОГО ОБХОДА И ВРЕМЕННОГО ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТА

*Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Слободин Ю.В., Авдей Е.Л.,
Минов А.Ф., Сантоцкий Е.О., Руммо О.О.*

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

УЗ «9-я городская клиническая больница», Минск

В настоящее время сохранение нижней полой вены (НПВ) при трансплантации печени от умершего донора практикуется в 57% трансплант-центров Европы и 38% центров США. В случае резекции нативной НПВ 65% всех центров выборочно используют вено-венозный обход (ВВО). 42% европейских и 10% центров США применяют временный портокавальный шунт (ПКШ) во время piggy-back техники. Несмотря на то что технические варианты обусловлены исторически сложившимися и традиционными причинами, считается, что применение ВВО и ПКШ способно предотвратить острое повреждение почек при трансплантации печени с резекцией нативной НПВ.

Цель

Показать влияние классической техники ТП без ВВО и ПКШ на раннюю функцию почек после ТП.

Материалы и методы

С апреля 2008-го по апрель 2012 гг. было выполнено 125 трансплантаций печени 120 пациентам (женщин – 59, мужчин – 61). Средний возраст составил 38 ± 17 (9 мес. – 68) лет. Средний балл MELD – $19,8 \pm 9,4$ (6–46). Критерием ранней почечной недостаточности принято применение почечно-заместительной терапии (ПЗТ).

Результаты

В 116 случаях (92,8%) операция выполнялась с пережатием НПВ (105 по классической методике, 9 – piggy-back и 2 – кавопортальная транспозиция), каво-кавопластика применена в 9 (7,2%) случаях. ВВО использован в 1 случае, временный ПКШ – ни разу. ПЗТ была применена в 27 случаях (21,6%), причем в 1 из 9 (11,1%) случаев каво-кавопластики и 26 из 116 (22,4%) ТП с пережатием НПВ. В регрессионном анализе техника ТП не оказала влияние на потребность в ПЗТ ($p = 0,44$, ДИ 0,26–19,5). При этом ПЗТ была необходима у пациентов со значительно большим MELD (24,8 против 18,4; $p = 0,01$, Mann–Whitney), кровопотерей (3265 против 1681 мл, $p = 0,000006$, Mann–Whitney), агепатическим периодом (85 против 65 мин, $p = 0,003$, Mann–Whitney) и пациентов с ранней дисфункцией трансплантата (отношение шансов 4,6 к 1; $p = 0,001$, ДИ 1,8–11,4). Следует отметить, что 24 случая ПЗТ возникли до 80-й ТП и только 3 за последние 45, что говорит о роли стандартизации периоперационных хирургических и анестезиологических подходов. Исходная функция почек также оказала влияние: риск почечной дисфункции повышался в 1,02 раза ($p = 0,02$) при снижении СКФ на каждую единицу ниже 60 мл/кг/мин.

Обсуждение

Потребность в ПЗТ после ТП, по данным литературы, варьирует от 12 до 46%. Известно, что ВВО, ПКШ при piggy-back и боковое отжатие НПВ преследуют единственную цель – гемодинамическую стабильность во время ТП. В настоящее время защитная роль ВВО в отношении почечной недостаточности доказана только в течение агепатического периода. Вместе с тем сохранение нативной НПВ увеличивает время оперативного пособия и сопряжено с увеличением кровопотери, которая является фактором, способствующим развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

Исходная функция почек, тяжесть состояния пациента, ранняя функция трансплантата и течение периоперационного периода (кровопотеря, эффективность анестезиологического обеспечения) являются определяющими в прогнозе ранней функции почек после ТП. Выбор техники выполнения ТП не оказывает влияния на послеоперационную почечную недостаточность.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НЕ-ГЦР ОПУХОЛЯХ

*Коротков С.В., Щерба А.Е., Федорук А.М., Слободин Ю.В.,
Авдей Е.Л., Дзядзько А.М., Минов А.Ф., Сантоцкий Е.О., Руммо О.О.*

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

В настоящее время трансплантация печени (ТП) с успехом применяется в лечении пациентов с очаговыми поражениями печени. Наиболее частым показанием является гепатоцеллюлярная карцинома, которая составляет 85% всех ТП при опухолях в Европе. Однако ТП показала эффективность и при других нерезектабельных опухолях печени, таких, как гепатобластома, холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), эпителиоидгемангиоэндотелиома (ЭГЭ), метастазы нейроэндокринных опухолей.

Цель исследования

Показать опыт выполнения трансплантации печени в лечении опухолей печени негепатоцеллюлярной природы.

Материалы и методы

С апреля 2008-го по апрель 2012 гг. в РНПЦ трансплантации органов и тканей выполнено 125 ортотопических трансплантаций печени. Пациенты с очаговым поражением печени составили 15,2% (n = 19), из них с гепатоцеллюлярным раком – 13 (10,4%), холангиоцеллюлярной карциномой – 2 (1,6%), билобарной эпителиоидгемангиоэндотелиомой – 2 (1,6%), билобарными метастазами карциноида бронха – 1 (0,8%), гепатобластомой (PRTETEXTIV) – 1 (0,8%). Средний возраст пациентов составил 36 ± 18 (2–52). Трансплантация печени от умершего донора выполнена 6 пациентам по классической методике, трансплантация левого латерального сектора от живого родственного донора с кавопортальной транспозицией – 1. Во всех, кроме одного, случаях отсутствовали внепеченочные проявления опухолей. У одного пациента с ЭГЭ имелись метастазы в легкие. Кроме того, пациенты с ХЦК не имели сосудистой инвазии, билобарные метастазы карциноида имели индекс Ki67 менее 2%.

Результаты

Одна, трех- и четырехлетняя выживаемость составила 100; 83,3 и 83,3% соответственно. Умерла одна пациентка с ХЦК вследствие метастазов рака яичников через 1,7 года после операции. Рецидива основного заболевания после трансплантации у остальных пациентов не наблюдалось. Пациенту (возраст 2 года) после родственной трансплантации потребовалась ретрансплантация через 5 суток вследствие развившегося тромбоза печеночной артерии. Химиотерапевтическое лечение пациентам не назначалось. Для индукции иммуносупрессии во всех случаях применены препараты anti-CD25. Для поддержания иммуносупрессии использован такролимус, MMF, у одного пациента в результате нефротоксичности такролимус заменен на эверолимус.

Выводы

Трансплантация печени является эффективным методом радикального лечения ряда нерезектабельных опухолей печени. В отличие от ГЦР местная распространенность и билобарное поражение не являются противопоказанием к трансплантации при эпителиоидгемангиоэндотелиоме, метастазах карциноида и гепатобластоме. Холангиоцеллюлярная карцинома является спорным показанием к трансплантации печени без неоадьювантного протокола ввиду незначительной долгосрочной выживаемости.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ НА ДОНОРСКОМ ЭТАПЕ

Новрузбеков М.С.¹, Олисов О.Д.¹, Магомедов К.М.¹, Джабраев К.Р.¹, Невмержицкий В.И.²

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Департамента здравоохранения, Москва

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

Цель исследования

Прогнозирование функции трансплантата на донорском этапе.

Материалы и методы

С сентября 2011 г. для оценки состояния донорского органа проведено 37 срочных гистологических исследований трупной донорской печени. Пяти донорам с целью определения функциональных резервов печени (оценка системы цитохрома р-450) проведен метацетиновый дыхательный тест (МДТ). В послеоперационном периоде тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата (ИРП) оценивалась по уровню трансаминаз и билирубина.

Результаты

В 23 (62%) наблюдениях на основании результатов гистологического исследования была выполнена трансплантация печени (ТП), летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было. В 14 (38%) наблюдениях на основании срочного гистологического исследования донорской печени от трансплантации решено воздержаться. Тяжесть ИРП трансплантата не коррелировала с сывороточным уровнем натрия, трансаминаз, билирубина и инотропной поддержкой донора, а также со значением предоперационного MELD реципиента. По нашему мнению, отсутствие корреляции лабораторных показателей донора, тяжести состояния реципиента и тяжести ИРП обусловлено исходно высоким качеством донорского органа (количество гепатоцитов с крупнокапельной жировой дистрофией не превышало 30% в 21 из 23 случаев). Возможно, в случае решения вопроса о трансплантации органа с большим процентным содержанием гепатоцитов, пораженных крупнокапельной жировой дистрофией, указанные параметры сыграли бы важную роль в прогнозировании функции будущего трансплантата, поскольку перекисное окисление липидов является основным механизмом запуска образования свободных радикалов, которые вызывают гибель клеток печени.

Из 5 доноров, которым был проведен МДТ, только у одного орган был изъят для выполнения ТП. Суммарный процент окисления метацетина (CPDR – cumulative % dose rate) у этого донора составил 4,3; крупнокапельная жировая дистрофия печени составила 20%. В 4 случаях изъятие донорской печени не проводилось. При этом процент гепатоцитов с крупнокапельной жировой дистрофией был во всех случаях более 50, а CPDR составил 6,1; 7; 6,5; 11,8% соответственно.

Выводы

Результаты МДТ показали, что включение в программу обследования донора теста, оценивающего функцию системы цитохрома р-450, позволит трансплантировать органы, у которых более 50% гепатоцитов поражены крупнокапельной жировой дистрофией. При этом можно уверенно прогнозировать хорошую функцию трансплантата. Сочетание срочного гистологического исследования и данного теста позволит объективно оценить трансплантат. Это, с одной стороны, снизит вероятность его плохой функции, а с другой – позволит значительно шире использовать имеющийся донорский пул.

СРОЧНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ОЦЕНКЕ ПЕЧЕНОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Хубутия М.Ш., Рябоштанова Е.И., Тертычный А.С., Вострикова О.Ф.,
Роженков А.С., Чугунов А.О., Магомедов К.М., Джабраев К.Р., Новрузбеков М.С.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения,
Москва

Решение о том, что орган может быть трансплантирован, весьма ответственно. В наших условиях при развитии первично-нефункционирующего трансплантата получить второй орган немедленно практически невозможно. Морфологическое исследование призвано помочь окончательно расставить все точки над «i».

Цель

Оценить роль морфологического метода в дотрансплантационной оценке печеночного трансплантата.

Материалы

С сентября 2011 г. при решении вопроса о пригодности донорской печени для трансплантации в НИИ СП использовались данные срочного морфологического исследования. Для его выполнения доставлялись субкапсулярные фрагменты печени, взятые инцизионно. Готовились замороженные срезы толщиной 7 мкм. Время от забора образца до его помещения в криостат составляло от 10 до 90 минут. Окраску препаратов проводили гематоксилин-эозиновым методом с использованием гематоксилина Гарриса для срочного гистологического исследования (Bio-Optika, Италия), что позволило сократить время проведения исследования. Для выявления липидов использовался краситель жировой красный (Bio-Optika, Италия) с применением стандартизированной методики окрашивания. По апрель 2012 г. исследованы 40 инцизионных биопсий донорской печени, треть которых поступила из отделений Института, а две трети – из других стационаров города. Средний возраст доноров составил $39,4 \pm 11,8$ года. У всех доноров была констатирована смерть мозга. Во всех случаях забор осуществлялся при сохраненной сердечной деятельности.

Результаты

При морфологическом анализе определяющими критериями являлись процент крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, фиброз и изменения воспалительного характера. После оценки морфологических данных 16 донорских печеней не использовались как трансплантаты. В подавляющем большинстве случаев причиной тому послужила крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов более 50% от их числа (11 случаев), фиброз печени и признаки нарушения гистоархитектоники органа (5 случаев). Остальные 24 донорских органа были трансплантированы с последующей хорошей функцией. Уровень АЛТ после трансплантации колебался от 132,0 до 2309,5 ед/л ($1018,7 \pm 1473,9$), а АСТ – от 242,1 до 1983,8 ед/л ($836,5 \pm 555,5$). Случаев первично-нефункционирующих или плохо функционирующих трансплантатов не отмечено. Данные срочного морфологического исследования двух препаратов заставили нас отказаться от выполнения трансплантации ввиду выраженных нарушений гистоархитектоники донорского органа. Если бы мы не имели этих данных, операции были бы выполнены, что отрицательно сказалось бы на наших результатах.

Выводы

Анализ данных морфологического исследования донорской печени позволяет объективно оценить ее «качество» и играет большую роль при принятии решения о трансплантации органа.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНЬЮ С ПОМОЩЬЮ МОНИТОРИНГА РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА СЫВОРОТКИ КРОВИ

*Хубутия М.Ш.¹, Евсеев А.К.¹, Александрова И.В.¹,
Чжао А.В.², Чугунов А.О.¹, Салиенко А.А.¹, Гольдин М.М.¹*

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

² Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Москва

Измерение редокс-потенциала (РП) биологических сред (кровь, сыворотка крови, плазма крови) пациентов в последние годы начинает активно использоваться в медицине для неинвазивной диагностики и коррекции лечения. Известны данные по корреляции между величинами РП биологических сред и напряжением кислорода в крови, возрастом пациента, наличием гипо- и гипертиреоидных состояний, влиянием гипербарической оксигенации ранней диагностики онкологических заболеваний.

Разработанный нами ранее электрохимический метод предобработки электрода позволил снизить ошибку измерений до 3% и использовать этот метод для мониторинга РП сыворотки крови пациентов с трансплантированной печенью, фиксируя разницу величин РП в процессе мониторинга.

Настоящая работа продолжает исследования РП платинового электрода в сыворотке крови с целью разработки метода ранней диагностики наличия патологических состояний у пациентов с трансплантированной печенью. Был проведен ежедневный мониторинг величины РП сыворотки крови 56 пациентов после операции трансплантации печени. Отмечено, что при благоприятном протекании послеоперационного периода величина сдвига РП не превышает 30 мВ (рис., кривая 1), тогда как сдвиги РП более 30 мВ свидетельствуют о наличии патологических процессов (рис., кривая 2).

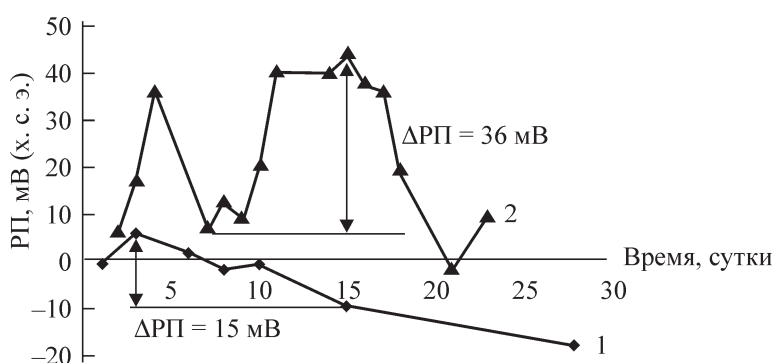


Рис. Мониторинг РП пациентов после трансплантации печени с благоприятным протеканием послеоперационного периода (1) и наличием дисфункций в послеоперационном периоде (2)

Эти наблюдения позволили разработать диагностические критерии для выявления воспалительных процессов и дисфункций в организме указанных пациентов в период послеоперационного лечения.

Кроме того, было выявлено, что использование активных методов детоксикации, таких, как плазмаферез и гемодиализ, приводит к значительным изменениям величин РП, что может быть использовано для коррекции лечения.

ФАКТОРЫ, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Хубутия М.Ш.¹, Гуляев В.А.¹, Виноградов В.Л.¹,
Новрузбеков М.С.¹, Киселев В.В.¹, Минина М.Г.²*

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

² Московский координационный центр органного донорства, Москва

Инфекционные осложнения остаются самыми существенными причинами заболеваемости и смертности среди реципиентов при пересадке печени. Нами обобщен 11-летний опыт ведения реципиентов с инфекционными осложнениями после трансплантации печени. В таблице приведены данные ретроспективного анализа встречаемости различных факторов, влияющих на развитие инфекционных осложнений, в раннем п/о периоде у 194 реципиентов (группа I – с инфекционными осложнениями, группа II – без инфекционных осложнений).

Показания для выполнения операции	Группа I (n = 87)	Группа II (n = 107)
Цирроз, индуцированный HCV	34,9%	36,4%
MELD \geq 24	22,1%	8,2%
Коморбидные предоперационные состояния		
Сахарный диабет	22,9%	11,1%
Асцит	44,8%	34,3%
Предшествующие операции на органах брюшной полости	27,5%	6,4%
Кровотечение из вен пищевода	17,2%	13,7%
Общий билирубин \geq 100 ммоль/л	36,9%	42,1%
Периоперационные факторы		
Время холодной ишемии трансплантата \geq 8 ч	37,9%	34,8%
Кровопотеря \geq 4000,0	28,3%	12%
Билиодигистивный анастомоз	20,7%	9%
Релапаротомия	28,3%	3,8%
Заместительная почечная терапия	51,1%	9,8%
Пульсотерапия	22,8%	6,8%
Дисфункция трансплантата в раннем п/о периоде	27,2%	10,5%

У 44,8% реципиентов после трансплантации печени выявлены инфекционные осложнения. В 41,4% случаев первичный очаг инфекции был выявлен в брюшной полости (перитонит, абсцесс, холангит, энтероколит), в 43,5% – в дыхательных путях, в 5,4% – в послеоперационной ране, в 6,5% – герпетические высыпания и в 3,2% – кандидоз полости рта. Летальность от инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде от всей популяции реципиентов составила 12,7%.

Заключение

Частота инфекционных осложнений зависит от сопутствующих заболеваний реципиента, осложнений во время выполнения операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Инфекционные осложнения увеличивают частоту плохо функционирующих трансплантатов после пересадки печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭХОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Хубутия М.Ш., Донова Л.В., Чугунов А.О., Журавель С.В., Андрейцева О.И.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Цель исследования

Оценить значение эхографических методов в определении факторов риска, частоты и особенностей септических осложнений (СО) у пациентов после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Материалы и методы

Проведен анализ данных комплексной динамической эхографии (КДЭ), выполненной у 206 пациентов в раннем посттрансплантационном периоде. Среди всех оперированных больных у 114 имелся вирусный цирроз печени (ВЦП), у 20 – первичный билиарный ЦП (ПБЦ), у 16 – алиментарный ЦП, у 10 – криптогенный ЦП, у 10 – болезнь Коновалова, у 10 – аутоиммунный ЦП, у 9 – первичный склерозирующий холангит (ПСХ), у 7 – фульминантная печеночная недостаточность, иная патология наблюдалась у 10 реципиентов.

Результаты

Наличие СО было диагностировано у 18 больных, перенесших ОТП. В 10 случаях их возникновению предшествовали тяжелые ишемические повреждения печеночного трансплантата (ИППТ), что по данным КДЭ характеризовалось формированием крупноочаговых некрозов печеночной паренхимы. У 9 пациентов с ВЦП, ПБЦ и ПСХ были диагностированы внутрипеченочные абсцессы: у 5 – в зоне выявляемых ранее обширных очагов некроза, у 4 определялось развитие абсцессов холангиогенного генеза на фоне имевшейся стриктуры билиарного анастомоза и билиарной гипертензии. Внеорганные абсцессы были диагностированы в 8 случаях: у 5 реципиентов причиной их развития явилась несостоятельность билиарного анастомоза, у 3 – абсцедирование отграниченного асцита. Верификация данных КДЭ осуществлялась методом сравнения с результатами хирургического вмешательства или патологоанатомического исследования. Чувствительность, специфичность и точность в диагностике внутрипеченочных абсцессов составили 90, 100 и 99,5%, в выявлении нагноившихся внепеченочных билум – 100, 99 и 99% соответственно. Генерализация септического процесса с поражением клапанов сердца и развитием абсцессов селезенки по данным КДЭ диагностирована у 3 больных с ВЦП. В двух случаях – при наличии внутрипеченочных абсцессов, в одном – как следствие тромбоза подключичной вены. Результаты аутопсии, выполненные в двух случаях, подтвердили эхографический диагноз.

Заключение

Таким образом, по данным эхографического исследования развитие СО после ОТП наблюдалось у 8,7% оперированных больных. В 55,6% случаев их возникновению предшествовали тяжелые ИППТ. Осуществление КДЭ является высокоинформативным методом своевременного выявления пациентов с высоким риском развития СО и способствует осуществлению дифференцированного подхода в выборе тактики лечения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Салиенко А.А., Талызин А.М., Чугунов А.О.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Цель

Определить частоту и тяжесть развития анемии, эффективность эритропоэтина после трансплантации печени.

Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов, которым была выполнена трупная трансплантация печени в период с 2008-го по 2011 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Средний возраст пациентов составил $45,9 \pm 10,7$ года. Из них 46 (57,5%) были мужчины и 34 (42,5%) – женщины. У 52 (65%) пациентов показанием для трансплантации печени являлся цирроз в исходе вирусного гепатита, у 28 (35%) этиология цирроза была не вирусной.

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (МЭБ) назначали при гемоглобине ниже 90 г/л в период с 3-х по 6-е послеоперационные сутки в начальной дозе 100 мкг внутривенно, через 30 дней МЭБ вводили повторно. Препараты железа применяли при снижении уровня сывороточного железа ниже 10 мкмоль/л (норма 10–32 мкмоль/л). Эритроцитарную массу у включенных в исследование больных в послеоперационном периоде не применяли.

Результаты

Перед операцией анемию различной степени тяжести регистрировали у 84% пациентов. После операции анемия определялась в 97% случаев. При этом у большинства пациентов в послеоперационном периоде тяжесть анемии становилась более выраженной. Так, у 60% пациентов гемоглобин был в пределах 60–90 г/л. С целью коррекции анемии МЭБ применяли у 50 (62,5%) пациентов (группа 1), у 30 (37,5%) пациентов (группа 2) с легкой анемией и нормальным гемоглобином эритропоэтин в послеоперационном периоде не использовали.

В группе 1 отмечался рост гемоглобина в послеоперационном периоде, и при сравнении с исходными значениями отмечено достоверное увеличение уровня гемоглобина к 21-м суткам. К 30-м суткам уровень гемоглобина определялся выше в 1-й группе, а к 40-м суткам при сравнении в группах уровня гемоглобина различие было достоверным ($p < 0,05$).

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности назначения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета пациентам с уровнем гемоглобина <90 г/л после трансплантации печени. МЭБ способствует увеличению уровня гемоглобина и позволяет отказаться от применения аллогенных эритроцитов.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ФЛОТИРУЮЩИМ ТРОМБОМ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Попов А.Ю., Барбухатти К.О., Григоров С.П., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Коваленко А.Л., Петровский А.Н., Попов П.В., Порханов В.А.

Краевая клиническая больница № 1, Краснодар

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее часто встречающаяся опухоль среди первичных злокачественных новообразований печени (95% от общего числа гепатоцеллюлярных, билиарных и мезодермальных злокачественных новообразований печени). ГЦК является третьей по частоте причиной смерти среди всех опухолевых заболеваний человека. Одним из местных осложнений злокачественных новообразований является развитие венозных тромбозов как за счет компрессии сосудистых магистралей, так и за счет продолженного роста опухоли в просвет сосуда.

Мы представляем клинический опыт хирургического лечения пациента с гепатоцеллюлярным раком в исходе цирроза печени вирусного генеза, осложненным флотирующим тромбом правого предсердия.

Больной, 55 лет, поступил в стационар для обследования при постановке в лист ожидания на трансплантацию печени. При обследовании установлен клинический диагноз: гепатоцеллюлярный рак pT4N0M0 в исходе цирроза печени вирусного генеза С, класс С по Child-Pugh. Синдром портальной гипертензии, декомпенсированный асцит, варикозное расширение вен пищевода 3-й ст., спленомегалия, синдром гиперспленизма. Гепатоцеллюлярная недостаточность 1–2-й ст. Латентная печеночная энцефалопатия. Состояние после лигирования ВРВП. Тромбоз правой печеночной вены, нижней полой вены, флотирующий тромб правого предсердия. Из интервенционных вмешательств больному выполнена биопсия печени под УЗ-контролем, позволившая верифицировать диагноз, и диагностическая лапароскопия, во время которой был исключен местно-распространенный опухолевый процесс.

Учитывая наличие флотирующего тромба правого предсердия и правого желудочка, принято решение о выполнении оперативного вмешательства по жизненным показаниям.

При наличии однокрупного донора больному в экстренном порядке выполнена операция: стернотомия, ортотопическая трансплантация печени по классической методике с резекцией правого купола диафрагмы, тромбэктомия из просвета нижней полой вены и правого предсердия (доступом через ушко правого предсердия).

Время операции – 480 минут; кровопотеря – 1300 мл; объем перфузата – 1000 мл; срок консервации донорской печени – 300 мин; беспеченочный период – 50 мин; время тепловой ишемии – 50 мин; перелито СЗП – 3000 мл. Дренажи из брюшной и грудной полостей удалены на 3–6-е сутки, заживление ран первичным натяжением. Динамика лабораторных показателей потребовала проведение 3 процедур гемодиализа – с положительным эффектом. Выписан в удовлетворительном состоянии на 59-е сутки после проведенной операции.

При динамическом осмотре через 6 мес. у больного отмечается нормальная функция трансплантата и отсутствие клинических и КТ-признаков рецидива опухолевого заболевания.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Федорук А.М., Пискун А.Б., Зайцев Ю.В., Руммо О.О., Щерба А.Е.,
Слободин Ю.В., Харьков Д.П., Кирковский Л.В., Коротков С.В.,
Авдей Е.Л., Юрлевич Д.И., Дзядзько А.М., Сантоцкий Е.О.,
Минов А.Ф., Болонкин Л.С., Яковец Н.М.*

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Введение

Органная трансплантация является наиболее эффективным методом лечения терминальных состояний болезней печени и почек. Ультрасонография (УС) при этом является прямым, мобильным, безопасным и высокоэффективным методом диагностики.

Цель исследования

Провести анализ эффективности ультрасонографии и основных осложнений, выявленных на этапах трансплантации печени.

Материалы и методы

В анализ включены результаты 120 ортотопических трансплантаций печени (2008–2012 гг.), выполненных на базе РНПЦ трансплантации органов и тканей, 9-й ГКБ г. Минска. Ультразвуковые исследования выполнены на аппаратах Logiq 9 GE, Pro-Focus 2202 BK.

Результаты

На предтрансплантационном этапе у 8 реципиентов трансплантации печени выявлен тромбоз воротной вены, у 3 – краевой тромбоз нижней полой вены. Катетеризация центральных вен под УС-контролем была успешной у всех реципиентов. На интраоперационном этапе тромбозы воротной вены выявлены у 6 пациентов, что потребовало реанастомозирования у 5, выполнения кавопортальной транспозиции – 1. Артериальные осложнения выявлены у 4 пациентов, из них отслойка интимы артерии – 1, критические стенозы артерий – 3 – все успешно реанастомозированы. На послеоперационном этапе ортотопической трансплантации печени при УС выявлены следующие осложнения: стеноз печеночной артерии у 8/120 – 6,6%, из них критический стеноз у 4/120 – 3,3%, которым успешно выполнена баллонная ангиопластика и стентирование, тромбоз печеночной артерии у 1/120 – 0,8%. Стеноз воротной вены выявлен у 4/120 – 3,3%. Билиарные стриктуры, потребовавшие малоинвазивных дренирований и стентирований, выявлены у 13/120 – 10,8%, из них неанастомотические стриктуры у 5/120 – 4,17% со сроками развития 14,2 суток (7–30), стриктуры анастомоза у 7/120 – 5,83% со средними сроками развития 120 суток. Биломы как результат несостоятельности билиарного анастомоза выявлены у 4/120 – 3,33%, истечение желчи из aberrантных протоков у 2/120 – 1,66%. Некроз паренхимы как осложнение артериального тромбоза у 1/120 – 0,83%. Подпеченочные гематомы, не требующие вмешательства, выявлены у 49/120 – 40,8%. Гемоперитонеум, потребовавший реоперации, выявлен у 5/120 – 4,16%; абсцессы печени – у 5/120 – 4,16%, все успешно дренированы чрескожно чреспеченочно.

Выводы

УС-мониторинг важен на всех этапах трансплантации и необходим для:

- обеспечения безопасности сложных инвазивных процедур и хирургических этапов;
- контроля состояния сосудистых анастомозов и перфузии паренхимы;
- мониторинга осложнений и контроля эффективности лечения.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФРАГМЕНТОВ ПЕЧЕНИ: ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

*Филин А.В., Ким Э.Ф., Абузов С.А., Поляков Р.С., Камалов Ю.Р.,
Ховрин В.В., Галян Т.Н., Семенков А.В., Келигова А.Я.*

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» РАМН,
Москва

Совершенствование техники выполнения трансплантации печени привело к существенному снижению количества посттрансплантационных осложнений. Однако нарушения портального кровоснабжения трансплантата остаются одной из причин клинически значимых функциональных расстройств после трансплантации, особенно у детей. Нами представлена первая серия из 4 клинических наблюдений гемодинамически значимых портальных стенозов (ПС) у трех реципиентов после родственной трансплантации и одного – после родственной ретрансплантации левого латерального бисегмента печени. Развитие ПС диагностировано в поздние сроки после операции (6–24 мес., средн. $13,3 \pm 3,9$). О гемодинамической значимости ПС судили по отсутствию регресса и/или нарастанию синдрома портальной гипертензии (ПГ) в посттрансплантационном периоде. Методом скрининговой оценки портального кровотока являлось комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ). Во всех наблюдениях было верифицировано сужение (менее 4 мм) просвета воротной вены (ВВ), увеличение линейной скорости портального кровотока по стенозированному участку более чем в 3 раза, спленомегалия. Варикозное расширение вен пищевода II степени было выявлено у 1 реципиента и III степени – у 3 реципиентов. В 1 наблюдении в поздние сроки после ретрансплантации имел место эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка. В 100% наблюдений были представлены лабораторные проявления синдрома гиперспленизма. Об окончательной выраженности и протяженности ПС судили по результатам мультиспиральной компьютерной томографии. Во всех наблюдениях предпринята попытка чрескожной чреспеченочной баллонной ангиопластики (ЧЧБА). У 1 пациента она была безуспешной, в плановом порядке был наложен дистальный спленоренальный анастомоз. В 3 наблюдениях была проведена успешная пункция ветви ВВ III сегмента трансплантата под контролем УЗИ и ЧЧБА области стеноза портального русла трансплантата. В 2 из трех указанных наблюдений после баллонных предилатаций в область измененных участков воротной системы были установлены стенты. У двух пациентов после стентирования и одного – после сосудистой операции отмечен полный регресс синдрома ПГ (сроки наблюдения 17, 30 и 40 мес.). В 1 случае изолированной баллонной ангиопластики непосредственно после манипуляции зарегистрировано уменьшение выраженности стеноза с 80 до 60%, что сопровождалось уменьшением размеров селезенки и регрессом лабораторных проявлений гиперспленизма. В ходе дальнейшего наблюдения за данным реципиентом будет дана оценка необходимости повторных дилатаций и стентирования. Представленная серия наблюдений демонстрирует высокую эффективность интервенционных радиологических методов в ликвидации серьезных сосудистых осложнений у пациентов после трансплантации печени.

БИЛИАРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Кирковский Л.В., Щерба А.Е., Слободин Ю.В., Федорук А.М., Авдей Е.Л., Савченко А.В., Пискун А.Б., Юрлевич Д.И., Зайцев Ю.В., Руммо О.О.

Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей,
Минск

Несмотря на улучшение хирургической техники и стандартизацию подходов, билиарные осложнения после ТП остаются самыми частыми и возникают в 10–25% случаев, включая стриктуры, несостоятельность анастомоза, желчный затек, холелитиаз, дисфункцию сфинктера Одди с наибольшей частотой возникновения из них стриктур и несостоятельств.

Цель

Выявить факторы риска возникновения билиарных осложнений программы трансплантации печени с преимущественным видом пересадки от умерших доноров.

Методы

Проанализированы данные 125 трансплантаций печени с апреля 2008-го по апрель 2012 гг. Средний возраст реципиентов 38,9 года (8 мес. – 68 лет). Мужчин – 66, женщин – 59. Средний возраст доноров 35,6 года (8 мес. – 57 лет). Среднее время общей ишемии 473 минуты (100–720 мин). Билиарные осложнения развились у 18 пациентов (14,4%).

Результаты

Билиарные стриктуры, потребовавшие дренирования, стентирования и повторных реконструктивных операций, выявлены в 12 случаях (9,6%), из них неанастомотические стриктуры у 5 (4%) со сроком развития 14,2 суток (7–30), анастомотические – у 7 (5,6%) со средним сроком развития 120 суток. Желчный затек в результате несостоятельности анастомоза выявлен у 4 (3,2%), истечение желчи из аберрантных протоков – у 2 (1,6%).

Достоверной зависимости между развитием билиарного осложнения и возрастом донора ($p > 0,05$), кровопотерей ($p > 0,05$), тромбозом печеночной артерии ($p > 0,05$), а также видом билиарной реконструкции (холедохо-холедохо- или холедохоеюноанастомоз), видом реперфузии (венозная или венозно-артериальная) и развитием стриктуры ($p > 0,05$) не было выявлено. При развитии анастомотических стриктур не выявлено разницы ($p > 0,05$, Fisher test) между различными методиками (непрерывно циркулярно; задняя стенка – непрерывно, передняя – узловыми; узловые швы), видами нити (PDS или полипропилен). На развитие неанастомотических стриктур (ITBL) не оказали влияние вид реперфузии ($p = 0,2$; ДИ 0,02–2,3), back-table перфузия артерии под давлением ($p = 0,8$; ДИ 0,07–7,8). Имела место тенденция к большему времени общей ишемии при анастомотической стриктуре (477 против 435 мин). Маргинально недостоверным на развитие ITBL ($p = 0,06$; ДИ 0,01–1,1) оказалось влияние стрептокиназы на донорском этапе. Из 4 случаев несостоятельности билиарного анастомоза 3 произошли при наложении холедохоеюноанастомоза на Ру-петле у пациентов с вторичным билиарным циррозом, имевших несколько операций на гепатобилиарной зоне в анамнезе.

Выводы

Учитывая относительно короткий период общей ишемии трансплантата – 473 минуты (100–720 мин), важным является выявление других причин билиарных осложнений. Выявлена тенденция увеличения количества несостоятельности желчного анастомоза у пациентов с повторными операциями на гепатобилиарной зоне с применением реконструкции на Ру-петле, тенденция к большему времени общей ишемии при анастомотической стриктуре и тенденция к меньшему риску развития ITBL после введения стрептокиназы на донорском этапе.

БИЛИАРНЫЕ СТРИКТУРЫ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и правительства Москвы»

³ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени остаются одной из ключевых проблем трансплантации печени, составляя до 10–35% в структуре всех осложнений. Развитие билиарных стриктур характерно для поздних сроков после трансплантации печени. Эти осложнения не только влияют на выживаемость трансплантата, но также являются определяющими для качества жизни реципиентов, ведут к повторной госпитализации, реоперации и возможной ретрансплантации печени.

В связи с высокой распространенностью дискуссионным остается вопрос хирургической тактики лечения желчных осложнений. Исторически лечение стриктур после трансплантации печени подразумевало хирургическую реконструкцию – формирование холедохоеюноанастомоза. В последние два десятилетия эндоскопические методы становятся операцией выбора для коррекции билиарных стриктур. Метод эндоскопического лечения состоит в идентификации стриктуры, баллонной дилатации и/или постановке каркасного стента, для чего наиболее часто применяется пластиковый стент, требующий смены в срок до 3 месяцев.

Мы приводим первый опыт коррекции билиарных стриктур после ортотопической трансплантации трупной печени нитиноловым самораскрывающимся стентом.

В анализ включен 131 больной, которому в период с декабря 2004-го по май 2012 г. выполнена ортотопическая трансплантация печени. Срок наблюдения составил от 1 до 90 месяцев. Холедохо-холедохостомия являлась наиболее частым вариантом восстановления желчеоттока – 120 наблюдений (92%), в 11 (8%) случаях выполнена холедохоеюностомия. Наружное дренирование желчных протоков Т-образным дренажом использовалось в 16% наблюдений. Билиарные стриктуры различных локализаций выявлены в 6 (4,5%) наблюдениях: множественные стриктуры билиарного дерева как проявления ишемической холангиопатии – 2, анастомотическая стриктура – 3, стриктура холедохоеюноанастомоза – 1.

У всех пациентов с анастомотической стриктурой холедохо-холедохоеюноанастомоза прибегли к эндоскопическому стентированию. Нами применялся покрытый нитиноловый самораскрывающийся стент М. I. Tech Hanarostent. Выбор размера стента осуществлялся на основании данных МР-холангиографии.

Только в одном наблюдении не удалось установить стент в связи с жесткостью стриктуры и S-образной конфигурацией зоны анастомоза. У 2 пациентов в сроки от 6 месяцев до 1 года не отмечается признаков билиарной гипертензии, при этом ни одного случая холангита зафиксировано не было, замены стента не требовалось. У одного реципиента с безуспешной попыткой эндоскопической коррекции вторым этапом выполнено антеградное стентирование холедоха. В случае стриктуры холедохоеюноанастомоза также выполнено антеградное стентирование холедоха. Из пациентов с ишемической холангиопатией 1 больная погибла от сепсиса после попытки баллонной дилатации стриктур на фоне холангита через 4,5 месяца, 1 больной выполнена ретрансплантация печени с благоприятным результатом через 13 месяцев.

В заключение необходимо отметить низкую частоту стриктур билиарного дерева (4,5%) в сравнении с мировыми показателями. Мы считаем, что применение нитиноловых самораскрывающихся стентов позволяет свести к минимуму необходимость их смены и добиться лучших результатов, однако требуется оценка отдаленных результатов.

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ И СТРИКТУРЫ БИЛИОБИЛИАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Хубутия М.Ш., Олисов О.Д., Гуляев В.А., Новрузбеков М.С.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Цель

Оценить частоту возникновения билиарных осложнений у больных с холедохо-холедохоанастомозом (ХХА) после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Материал

Проанализированы результаты 149 трупных ОТП. Все анастомозы формировались рассасывающейся мононитью диаметром 6/0 с применением увеличительной оптики. При формировании билиобилиарного анастомоза в 89 из 149 наблюдений использовали традиционный узловый метод (59,7%), в 41 (27,5%) – наружный обвивной (по аналогии с техникой сосудистого шва), в 14 (9,4%) – традиционный непрерывный (по аналогии с кишечным швом), в 5 (3,4%) – комбинированный (задняя стенка формируется непрерывным швом, передняя – узловым).

Методы

Результаты оценивались по числу и характеру осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, по данным УЗИ, МРТ, динамической сцинтиграфии печени, холангиографии, лабораторного мониторинга.

Результаты

Билиарные осложнения у пациентов с ХХА развились в 21 наблюдении (14,1%). Билиобилиарные соустья оказались несостоятельны в 8 (5,3%) из 149 наблюдений. При формировании билиобилиарного анастомоза узловым способом несостоятельность возникла в 6,7% (6 из 89), при стандартном непрерывном методе – в 7,1% (1 из 14), при комбинированном – в 20% (1 из 5). При формировании ХХА непрерывным наружным способом случаев несостоятельности выявлено не было (0 из 41).

Частота стриктур желчных протоков у пациентов с билиобилиарными соустьями составила 13,4% (20 из 149). В 18 (90%) наблюдениях стеноз локализовался в области желчеотводящего анастомоза, в 2 (10%) случаях стриктуры носили диффузный характер. При формировании билиобилиарного анастомоза узловым способом частота стенозов составила 12,4% (11 из 89), при наружном обвивном – 12,2% (5 из 41), при стандартном непрерывном методе – 7,1% (1 из 14), при комбинированном – 20% (1 из 5). Различия в данных группах были статистически недостоверны.

В 7 (87,5%) из 8 (100%) наблюдений несостоятельности билиобилиарных соустьев в последующем отмечен стеноз зоны анастомоза ($p = 0,0001$).

Выводы

Каждая седьмая ОТП характеризуется тем или иным вариантом осложнения со стороны билиобилиарного соустья. Несостоятельность билиобилиарного анастомоза является фактором риска последующего формирования стриктуры в зоне анастомоза. Применение непрерывного наружного шва при формировании холедохо-холедохоанастомоза минимизирует риск его несостоятельности, однако не снижает частоту возникновения послеоперационных стриктур желчных протоков.

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СРЕПТОКИНАЗЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА РАЗВИТИЕ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Шаринов Ш.З.², Руммо О.О.¹, Пикиреня И.И.², Щерба А.Е.¹

¹ УЗ «9-я городская клиническая больница», Республиканский научно-практический центр трансплантации органов и тканей, Минск

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра кардиохирургии с курсом трансплантологии, Минск

После ортотопической трансплантации печени (ОТП) развиваются билиарные осложнения, ухудшающие результаты трансплантации. По данным трансплантационных центров, частота развития билиарных осложнений после ОТП составляет от 10 до 35%.

Цель исследования

Уменьшить количество билиарных осложнений после ОТП путем применения внутривенного введения стрептокиназы (на донорском этапе) и артериальной перфузии под давлением 120 мм рт. ст. (на этапе подготовки – back-table) трансплантата.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное проспективное исследование и наблюдение в течение 3 лет 49 реципиентов после ОТП, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ трансплантации органов и тканей в период с 2009-го по 2011 гг. Основную группу составили 22 реципиента (средний возраст – 39,9 года), из них 12 мужчин и 10 женщин. На донорском этапе за 15 мин до начала реперфузии консервирующим раствором донору со смертью мозга вводили внутривенно раствор стрептокиназы 1 500 000 ЕД и гепарина 25 000 ЕД, на этапе подготовки трансплантата (back-table) проводили артериальную перфузию под давлением 120 мм рт. ст. Контрольную группу составили 27 реципиентов (средний возраст – 41,7 года), из них 16 мужчин и 11 женщин, для трансплантации которым использовали печень от доноров, которым после констатации смерти мозга не вводили стрептокиназу до начала реперфузии консервирующим раствором, а артериальную перфузию на этапе подготовки трансплантата проводили под гравитационным давлением. Исследуемые группы не различались по полу ($U = 262$, $p = 0,964$) и возрасту ($U = 245$, $p = 0,684$), продолжительности холодовой ишемии трансплантата ($U = 258,5$, $p = 0,439$).

Результаты

У 2 из 22 реципиентов основной группы (9%) в послеоперационном периоде развились билиарные осложнения, в контрольной группе – у 9 из 27 пациентов (33,3%), $\chi^2 = 4,09$, $p < 0,043$. Продолжительность холодовой ишемии трансплантата составила в основной группе 348 мин, в контрольной – 425 мин. Нами не выявлено корреляционной зависимости между продолжительностью холодовой ишемии и развитием билиарных осложнений у пациентов основной (Spearman $R = 0,199$, $t(N - 2) = 0,910$, $p = 0,373$) и контрольной групп (Spearman $R = 0,131$, $t(N - 2) = 0,661$, $p = 0,514$).

Заключение

Применение на донорском этапе внутривенного введения стрептокиназы и на этапе подготовки (back-table) трансплантата артериальной перфузии под давлением 120 мм рт. ст. является эффективным способом снижения частоты развития билиарных осложнений после ОТП.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Никулина В.П., Годков М.А., Андрейцева О.И., Чжао А.В.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Современный спектр иммуносупрессоров представлен препаратами, влияющими на разные механизмы активации и пролиферации иммунокомпетентных клеток, что позволяет подбирать иммуносупрессивную терапию с учетом индивидуальной переносимости препаратов, эффективности иммуносупрессии и снижения числа побочных явлений. Для оценки эффективности и достаточности разных схем иммуносупрессии проведен анализ частоты клинических осложнений и изменений лабораторных показателей функции трансплантата у пациентов в отдаленный период после ОТП. Для анализа использованы данные пациентов, находящихся на монокомпонентной иммуносупрессии кальциневриновыми ингибиторами – CNI (циклоспорин А, такролимус), и пациентов, получающих двухкомпонентную иммуносупрессию (CNI + препараты микофеноловой кислоты или преднизолон), которых не удалось перевести на моносупрессию в связи с ухудшением функции трансплантата печени.

Цель работы

Сформулировать основные принципы проведения иммуносупрессии на основании анализа клинико-лабораторных показателей у пациентов в отдаленный период после трансплантации печени, получающих разные схемы иммуносупрессии.

Материалы и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 39 пациентов, переведенных через 3 месяца после трансплантации на разные схемы иммуносупрессии. В зависимости от проводимой иммуносупрессивной терапии пациентов разделили на группы: 1-я группа (17 пациентов: 9 – с вирусной природой цирроза, 2 – с аутоиммунной, 6 – с прочими причинами цирроза) получала циклоспорин А, 2-я группа (9 пациентов: 6 – с вирусной природой цирроза, 1 – с аутоиммунной, 2 – с прочими причинами цирроза) – такролимус, 3-я группа (13 пациентов: 9 – с ПБЦ, 2 – с АИГ, 2 – с прочими причинами цирроза). Пациенты с вирусной природой цирроза получали противовирусную терапию. Проведены биохимические и иммунологические исследования периферической крови в отдаленные сроки после трансплантации.

Результаты

Пациенты с вирусной этиологией цирроза успешно переведены на моносупрессивную терапию CNI (1-я и 2-я группы). Пациентам с аутоиммунной природой цирроза печени (3-я группа) была сохранена двухкомпонентная схема иммуносупрессии в связи с ухудшением функции трансплантата: в этой группе отмечены наиболее выраженные изменения биохимических и иммунологических показателей. Гипергликемия была выявлена у 3 (17,6%) больных 1-й группы, 4 (44,4%) – 2-й группы, 6 (46,2%) – 3-й группы. Нефропатия отмечалась у 5 пациентов (29%) 1-й группы, 4 (44,4%) – 2-й группы, 6 (46,2%) – 3-й группы. Артериальная гипертензия наблюдалась у 11 (64,7%) пациентов 1-й группы, 3 (20%) – 2-й группы, 7 (53,8%) – 3-й группы. Диагностировано 2 (11,8%) криза отторжения у пациентов 1-й и 4-й групп (30,7%) у пациентов 3-й группы.

Основные принципы современной иммуносупрессии при трансплантации печени

1. Многокомпонентная иммуносупрессия (CNI, МФК, КС, МКАт) проводится на раннем этапе после трансплантации (до 3 месяцев).

2. В последующем необходим индивидуальный подбор схемы с учетом этиологии цирроза, переносимости CNI, наличия побочных эффектов.

3. Пациенты с аутоиммунной природой цирроза требуют лабораторного контроля функции трансплантата и активности аутоиммунного процесса.

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ В НИИ СП ИМ. Н.В. СКЛИФОВСКОГО

Чжао А.В., Джаграев К.Р., Журавель С.В., Сюткин В.Е., Андрейцева О.И.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

Цель работы

Анализ изменений ИСТ в раннем послетрансплантационном периоде после ОТП в течение 2000–2012 гг.

Пациенты и методы

Нами выполнено 215 ОТП 207 пациентам (8 реОТП). 25 больных умерли в ранние п/о сроки (до 15 суток после ОТП). В анализ включены 182 пациента, срок выживания которых составил более 15 суток после ОТП.

С 2000-го по 2001 г. у 7 больных стандартно применялась комбинация: циклоспорин А, азатиоприн, кортикостероид (преднизолон) (CsA + AZA + KC). Острый криз отторжения (ОКО) диагностирован у 6 (85,7%) пациентов этой группы в ранние сроки (до 30 дней после ОТП).

С 2001-го по 2007 г. 39 пациентов получали в качестве стандартной ИСТ: кальциневриновый ингибитор (КНИ – циклоспорин А или такролимус), микофенолат (МФ – селлсепт или май-фортик), кортикостероид (преднизолон) (КНИ + МФ + KC). В этой группе ОКО развился у 12 (30,8%) больных в раннем послеоперационном периоде.

Моноклональные антитела (МАТ – даклизумаб или базиликсимаб) не назначались в этой группе пациентов. В обеих описанных группах введение KC было в дозе 1000 мг интраоперационно, затем снижение происходило постепенно вплоть до отмены через 3,5–4 мес. после ОТП.

С 2007-го по 2010 г. мы стали дифференцированно подходить к схеме снижения KC и применению МАТ у пациентов с вирусными и невирусными заболеваниями печени. 30 пациентов с невирусными заболеваниями печени получили МАТ. 51 пациент с вирусными заболеваниями печени не получил МАТ. Все пациенты переходили на пероральный прием KC, начиная с первых послеоперационных суток. В этой группе ОКО диагностирован у 3 (4,2%) больных в раннем послеоперационном периоде.

С 2010-го по 2012 г. у 50 пациентов стала применяться «бесстероидная» схема ИСТ с обязательным применением МАТ, введением 500 мг KC (солумедрол) только интраоперационно. В п/о периоде пациентам KC не назначались. Таким образом, схема ИСТ в этой группе была: МАТ (базиликсимаб и/о и на 4-е сутки п/о периода), КНИ, МФ. ОКО диагностирован в этой группе у 1 (2%) больного в раннем послеоперационном периоде. Во всех случаях развития ОКО пульс-терапия KC была эффективной. Прибегать к применению других препаратов для купирования ОКО не потребовалось. С конца 2011 г. мы стали активно вводить в протокол ИСТ mTOR-ингибиторы (эверолимус / сертикан) у пациентов с ОПН/нефропатией. Так, у 5 пациентов в раннем послеоперационном периоде проведена минимизация дозы КНИ с добавлением в терапию сертикана. Ни в одном случае ОКО зафиксирован не был. У всех 5 пациентов купированы симптомы ОПН, сохранена почечная функция.

Заключение

Изменение взглядов на стандарт послеоперационной ИСТ привело к снижению частоты развития ОКО в раннем послетрансплантационном периоде у реципиентов печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭВЕРОЛИМУСА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

*Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Андрейцева О.И.,
Журавель С.В., Никулина В.П., Чугунов А.О.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения,
Москва

В последние годы активно изучается применение ингибиторов пролиферативного сигнала – сиролимуса и эверолимуса (ЭВЕ) при трансплантации солидных органов. Наиболее частой причиной введения ЭВЕ в схему иммуносупрессивной терапии является почечная недостаточность, которая развивается у 18–58% реципиентов печени через 5 лет после ОТП.

Цель исследования

Изучить влияние снижения дозы ИК на фоне назначения ЭВЕ на функцию почек у реципиентов печени и безопасность такой иммуносупрессии.

Пациенты и методы

ЭВЕ назначен 8 мужчинам и 2 женщинам, перенесшим ОТП по поводу цирроза, вызванного HCV – в 5 случаях, алкогольного цирроза – в 3 случаях, аутоиммунных болезней печени – в 2 случаях. Двум реципиентам проведена аллотрансплантация печени и почки. Средний возраст реципиентов при ОТП составил 50 (95% ДИ: 46; 54) лет, длительность наблюдения после ОТП – 31 (95% ДИ: 17; 46) мес. Восемью реципиентам ЭВЕ назначался в сроки от 6 до 51 мес. после ОТП (М – 24,7; 95% ДИ: 10,0; 39,3 мес.), в двух случаях – в течение первого месяца после ОТП. Семь реципиентов получали такролимус (ТАК), 3 – циклоспорин (ЦИК). Препараты микофеноловой кислоты (МФК) к моменту конверсии иммуносупрессии получали 5 реципиентов. После назначения ЭВЕ у всех, кроме одного реципиента, МФК была отменена. Назначение ЭВЕ сопровождалось полной отменой ИК у 1 реципиента, снижением дозы ИК – у 9 реципиентов. Целевая концентрация ЭВЕ в крови (C₀) – 5–12 нг/мл.

Результаты

За время наблюдения за реципиентами после конверсии иммуносупрессии (Ме – 12 мес.) серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Суточную дозу ЦИК удалось снизить на 100–150 мг/сутки (C₀ 13–90 нг/мл). Суточную дозу ТАК удалось снизить до 0,5–4 мг/сутки (Ме C₀ 1,6 нг/мл; p < 0,05). Изменения показателей функции почек после назначения ЭВЕ представлены в таблице.

	До назначения ЭВЕ	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	208 (152; 304)	147 (137; 158)	140 (121; 156)	155 (126; 169)	149 (143; 157)
СКФ, мл/мин, Ме (Q25; Q75)	38 (31; 61)	62 (47; 68)	68 (62; 74)	63 (56; 79)	62 (49; 72)
Число наблюдавшихся больных, n	10	10	10	8	5
p (по сравнению с исходным)	–	0,005	0,005	<0,02	0,043

Заключение

Комбинация ЭВЕ и ИК в низких дозах является приемлемой альтернативой стандартным дозам ИК, при этом функция почек значительно улучшается.

ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ЗАМЕНЫ (ОНЗ) В ГЕНЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В (ИЛ28В) И ПОКАЗАТЕЛИ РАННЕЙ КИНЕТИКИ HCV У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ (ПВТ)

Сюткин В.Е.¹, Чуланов В.П.², Карандашова И.В.², Салиенко А.А.¹, Долгин В.А.²

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Полиморфизм гена ИЛ28В ассоциирован со стойким вирусологическим ответом у больных хроническим гепатитом С, в том числе после ортотопической трансплантации печени (ОТП) при фиксированной длительности ПВТ. Продолжительность ПВТ после ОТП зависит от ранней кинетики HCV, развившихся нежелательных явлений и приверженности пациента к терапии, поэтому в качестве фенотипа целесообразно изучать ответ на 12-й неделе лечения.

Цель работы

Изучить частоту быстрого (БВО), полного раннего (пРВО), медленного вирусологического ответов и отсутствия ответа на ПВТ у реципиентов печени, инфицированных HCV, в зависимости от ОНЗ в гене ИЛ28В реципиента.

Пациенты и методы

ОНЗ в области гена ИЛ28В (rs8099917 T > G и rs12979860 C > T) изучены в мононуклеарах крови 27 реципиентов печени, инфицированных HCV, которые получали ПВТ пегилированным интерфероном альфа с рибавирином (n = 24) или без рибавирина (n = 3) в течение 12 и более недель. Определение ОНЗ проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс Геноскрин-IL28B-FL» (ЦНИИЭ).

Результаты

У 6 пациентов наблюдался БВО (в 2 случаях при 1-м генотипе HCV, в 4 – при генотипах 2 или 3). У других 9 пациентов, 8 из которых были инфицированы HCV 1-го генотипа, наблюдался пРВО. У 7 пациентов с 1-м генотипом HCV авиремия была получена только к 24-й неделе ПВТ, т. е. наблюдался медленный вирусологический ответ (МВО). Пять пациентов не ответили на ПВТ.

G-аллель (rs8099917) выявлялась у 2 (13%) из 15 пациентов с пРВО и у 5 (71%) из 7 пациентов с МВО (p = 0,013). Генотип C/C (rs12979860) имел место у 7 (47%) пациентов с пРВО и ни в одном случае при МВО (p = 0,04). Авиремия к 12-й неделе была получена у 7 реципиентов, не имевших прогностически «неблагоприятных» ОНЗ, у 5 реципиентов, имевших 1 «неблагоприятную» ОНЗ, у 3 – имевших 2 ОНЗ и ни в одном случае – у пациентов с 3 или 4 «неблагоприятными» ОНЗ. Напротив, МВО или отсутствие ответа на ПВТ наблюдались только у 1 реципиента без ОНЗ, у 4 – имевших 1 и у 4 – имевших 2 ОНЗ, у 3 реципиентов с 3 «неблагоприятными» ОНЗ (p = 0,007).

Заключение

Количество ОНЗ в rs8099917 и rs12979860 в области гена ИЛ28В ассоциировано со скоростью снижения виремии при проведении противовирусной терапии реципиентам печени, инфицированным HCV.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗВРАТНОЙ ИНФЕКЦИИ HBV ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОТП)

Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Андрейцева О.И., Чжао А.В.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

У больных, перенесших ОТП по поводу HBsAg-положительных заболеваний печени, в пост-трансплантационном периоде существует риск возврата инфекции HBV. Этот риск значительно снижается при назначении профилактики специфическим HB-иммуноглобулином (HBIG) и аналогами нуклеоз(т)идов (АН). Оптимальная длительность назначения HBIG остается не-уточненной.

Цель исследования

Сравнить частоту и сроки развития возвратной инфекции HBV при проведении профилактики HBIG и в ее отсутствие.

Пациенты и методы

Изучено 29 реципиентов, которым ОТП была проведена по поводу терминальных стадий HBsAg-положительных ХЗП. За время наблюдения умерло 5 реципиентов; 2 реципиента перенесли ретрансплантацию печени через 15 и 18 месяцев после ОТП. Причины этих исходов не были связаны с возвратной инфекцией HBV.

Одиннадцать реципиентов получали HBIG российского производства, другие девять – HBIG европейского производства, в девяти случаях HBIG не назначался ($n = 4$) или вводился в минимальных дозах ($n = 5$). В 27 из 29 случаев реципиенты получали также АН в терапевтических дозах. В агепатическом периоде внутривенно вводилось 10 000 МЕ HBIG, затем по 2000 МЕ HBIG в первые 7 дней после ОТП и далее 1000–2000 МЕ HBIG внутривенно каждые 2 недели ($n = 12$) в зависимости от содержания анти-HBs. С 2010 г. внутривенный путь введения HBIG заменен внутримышечным: в первые 7 дней после ОТП – по 800 МЕ, в последующем – по 400–800 МЕ 2 раза в месяц ($n = 8$).

Результаты

У 19 (95%) из 20 реципиентов HBsAg перестал определяться в крови со 2-й недели после ОТП. В одном случае, несмотря на введение HBIG после исчезновения HBsAg, он вновь появился через неделю и сохранялся в течение последующего месяца. К моменту проведения анализа 6 реципиентов продолжают получать HBIG. Один умер через 3 мес. после завершения HBIG.

Оценка отдаленных результатов профилактики возможна у 12 реципиентов, получавших HBIG в течение 6–18 месяцев и наблюдавшихся после его отмены 6 и более мес. (Me – 34 мес.). Целевая концентрация анти-HBs (более 100 МЕ/л) получена через 4–5 недель после ОТП. У 4 (33%) реципиентов HBsAg вновь появился в крови через 6–18 мес. после завершения введения HBIG; у 2 из них возобновилась репликация HBV и HDV, что сопровождалось развитием острого гепатита. Из 5 реципиентов, получивших небольшие дозы HBIG в периоперационном периоде, и 4 реципиентов, не получавших HBIG, возврат HBsAg наблюдался в 4 случаях (44%, Me наблюдения 33 мес.).

Заключение

Применение HBIG в интра- и раннем послеоперационном периодах у HBsAg-положительных реципиентов приводит к исчезновению HBsAg в 95% случаев. Частота возврата HBV после отмены HBIG сопоставима: рецидив в пределах 1,5 лет наблюдается у трети реципиентов, получавших HBIG, и у 44% реципиентов, не получавших HBIG.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В DE NOVO (HBe Ag+, HBV ДНК+) ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Маломуж О.И., Чеклецова Е.В., Пец В.А., Фокин С.В.,
Таранов В.А., Хизроев Х.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время актуальна проблема вирусного поражения трансплантированной печени *de novo* у пациентов в посттрансплантационном периоде. Разработка эффективных протоколов проведения противовирусной терапии (ПВТ) обеспечит увеличение срока выживания трансплантата печени у данной категории пациентов.

Цель

Оценить эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) *de novo* (HBV ДНК+), перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП).

Материалы и методы

У 11 пациентов после проведения ОТП выявлены *de novo* маркеры активной репликации вирусного гепатита В (HBsAg, HBeAg, HBV ДНК) на сроках от 11 месяцев до 8 лет ($37,1 \pm 26,04$ мес.) после проведения трансплантации печени. У всех пациентов зарегистрирован высокий уровень вирусной нагрузки (HBV ДНК в титре 10^8 , 10^9 копий/мл). Среди обследованных больных 8 взрослых (средний возраст составил $18,8 \pm 1,2$ года), 3 детей (от 5 до 11 лет, средний возраст 8 ± 3 года). Все пациенты в предтрансплантационном периоде имели отрицательные вирусологические маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBeAg, HBV ДНК). В посттрансплантационном периоде пациенты получали иммуносупрессивную терапию по 2-компонентному протоколу (ГКС + ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциневрина + микофенолаты) в минимальных дозах. Противовирусная терапия проводилась аналогами нуклеозидов: энтекавир 0,5 мг/сут – 5 больных, ламивудин 100 мг/сут – 3 пациента, ламивудин в дозировке 3 мг/кг/сут у детей, у ребенка 11 лет – конверсия на энтекавир 0,5 мг/сутки.

Результаты

В результате проведения ПВТ из 5 больных, получавших энтекавир в дозе 0,5 мг/сут, у 4 больных на фоне отсутствия HBV ДНК отмечена элиминация HBsAg через $6,8 \pm 3,6$ месяца после начала ПВТ энтекавиром.

На фоне приема ламивудина у всех пациентов наблюдалось снижение уровня вирусной нагрузки, у одной пациентки на фоне авиремии через 7 месяцев ПВТ отмечена элиминация HBsAg. Ребенку 11 лет в связи с неэффективностью терапии ламивудином осуществлена конверсия на энтекавир 0,5 мг/сутки с достижением авиремии через 3 мес. от начала ПВТ.

Выводы

На фоне минимальных доз иммуносупрессивной терапии эффективно проведение ПВТ аналогами нуклеозидов у пациентов с ХГВ (HBeAg+, HBV ДНК+) *de novo* в терапевтических дозах у пациентов после родственной трансплантации фрагмента печени. Эффективность проведения ПВТ энтекавиром у больных с ХГВ *de novo* на фоне минимальных доз ИС-терапии выше, чем у пациентов на фоне ПВТ ламивудином.

ВЛИЯНИЕ РЕИНФЕКЦИИ HCV НА ТРАНСПЛАНТАТ ПЕЧЕНИ

Давыденко М.Н., Попов А.Ю., Лищенко А.Н.

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»,
Краснодар

Введение

При наличии РНК HCV в крови реципиента на момент проведения трансплантации печени (ТП) возникновение возвратной инфекции трансплантата неизбежно. Реинфекция HCV приводит к развитию хронического гепатита (ХГС) у половины реципиентов в течение первого года после ТП и практически в 100% случаев – в течение ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз трансплантата. В группе больных с подтвержденным циррозом печеночного трансплантата 5-летняя выживаемость составляет только 30%.

Материалы

С мая 2010-го по январь 2012 гг. в нашей клинике выполнено 35 ТП. У 18 пациентов показанием для ТП был цирроз печени вирусного генеза, из них у 2 с исходом в гепатоцеллюлярную карциному. У всех 18 реципиентов РНК HCV присутствовала до трансплантации. В течение 1,5 лет наблюдения у 100% пациентов зарегистрирован возврат HCV-инфекции. У троих пациентов с РНК HCV генотипом 3 в течение 4 месяцев после ТП выявлено быстрое нарастание вирусной нагрузки (более чем на 2 log), умеренная гистологическая активность по Knodell (10 и 12 баллов). Проведена противовирусная терапия (ПВТ) пегилированными интерферонами (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином (РБВ). У одного пациента наблюдался ранний вирусологический ответ, еще у одного – быстрый и ранний. У 14 пациентов не наблюдалось быстрого роста виремии, по данным гистологического исследования трансплантата не выявлено фиброза и высокой и/или умеренной активности гепатита, не наблюдалось высоких показателей активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз. Одной пациентке выполнена ретрансплантация печени по поводу вирусного цирроза С трансплантата. На 2-м месяце после ОТП развился острый холестатический фиброзирующий вирусный гепатит С трансплантата, который за короткий период (2 месяца) трансформировался в цирроз с развитием гепатоцеллюлярной недостаточности.

Результаты

Частота стойкого вирусологического ответа при наличии быстрого или полного раннего ответа оказалась высокой. Два пациента успешно завершили курс лечения и на настоящий момент РНК HCV у них отрицательна. Один пациент был вынужден прервать курс лечения из-за плохой переносимости ПВТ. Пациенты со слабовыраженными или отсутствующими морфологическими изменениями гистологического исследования печени находятся под динамическим наблюдением. У пациентки после ретрансплантации отмечено нарастание виремии, выполнена пункционная биопсия трансплантата (фиброз I ст.), начата ПВТ.

Заключение

Поскольку иммуносупрессивная терапия облегчает репликацию вируса, высока вероятность раннего рецидива HCV-инфекции. Поэтому необходим индивидуальный подбор иммуносупрессивных схем. Адекватная ПВТ является главным способом лечения возвратной инфекции HCV, развившейся после выполнения ТП. Длительность ПВТ должна определяться индивидуально, с учетом вирусной кинетики, переносимости препаратов, результатов гистологического исследования трансплантата.

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

*Готье С.В.¹, Сухих Г.Т.², Цирульникова О.М.¹, Мойсюк Я.Г.¹,
Кандидова И.Е.¹, Маломуж О.И.¹, Кравченко Н.Ф.²*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Внедрение в повседневную практику операции трансплантации печени пациентам с терминальной стадией хронических заболеваний печени привело не только к увеличению продолжительности жизни, но и улучшило ее качество. До проведения трансплантации большинство женщин репродуктивного возраста страдают аменореей и дисменореей. После успешной трансплантации в течение первых месяцев происходит восстановление менструальной функции и фертильности.

Нами проведен клинический анализ течения и исхода 13 беременностей у 12 пациенток. Трансплантацию от живого родственного донора перенесли 7 реципиенток, 5 была выполнена трансплантация трупной печени. Все реципиентки на момент наступления беременности были репродуктивного возраста – от 17 до 34 лет (средний возраст – 24 года). После успешной трансплантации менструальная функция восстановилась у всех пациенток в сроки от 2 до 6 месяцев. В ближайшем послеоперационном периоде женщинам-реципиенткам рекомендовалась контрацепция. Сроки между трансплантацией и наступлением беременности пришлось на первые 36 месяцев после операции.

На момент наступления беременности все пациентки находились на иммуносупрессивной терапии. Трехкомпонентную терапию, включающую в себя преднизолон (Pr), азатиоприн (Aza), циклоспорин (CyA), получали 2 пациентки; CyA, Pr, MMF – 1; CyA, Pr – 4; такролимус (Tac), Pr – 1; монотерапию CyA – 2; Tac – 2. Доза Pr во всех случаях не превышала 5 мг/сут. MMF и Aza отменялись за три месяца до наступления планируемой беременности или по факту беременности, если она была не запланированной. Функция пересаженной печени у всех реципиенток на момент возникновения беременности была удовлетворительной и стабильной. У двух пациенток в первом триместре гестации была выявлена HCV- и HBV-инфекция *de novo*, что впоследствии повлияло на течение гестационного процесса и потребовало назначения противовирусной терапии в одном случае. Анализ показал, что у 10 реципиенток родилось по одному ребенку. У одной пациентки две беременности завершились родами через два и пять лет после ортотопической пересадки печени. Своевременных родов было 11 (84,6%), преждевременных – 2 (15,4%). Средний гестационный возраст новорожденных составил 37,6 недели. Рождение детей через естественные родовые пути произошло у 3 пациенток. Кесарево сечение было необходимо у 10 реципиенток. Средний вес новорожденных составил 2670 г (от 2287 до 3445 г).

После родов здоровье всех женщин и функция трансплантата остаются стабильно удовлетворительными при сроках наблюдения от 3 месяцев до 17 лет. Развитие детей соответствует их возрасту.

Результаты первого опыта позволяют сделать вывод, что беременность после трансплантации печени, в том числе и повторная, возможна в рамках допустимого риска. Необходимо постоянное и регулярное мониторирование как течения беременности, так и функции трансплантата. При соблюдении этих условий успешное вынашивание беременности после трансплантации печени является очевидным доказательством восстановленного качества жизни.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ: АНАЛИЗ ДИНАМИКИ И КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ И МАРКЕРАМИ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

*Курабекова Р.М.¹, Цирульникова О.М.¹, Луговская С.А.², Наумова Е.В.²,
Мнацаканян Д.С.¹, Андриянова А.А.¹, Шевченко О.П.¹*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития России, кафедра клинической лабораторной диагностики,
Москва

Трансплантация солидных органов вызывает активацию гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, а также, возможно, стимулирует выход гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферическую кровь. Предполагается, что такая мобилизация стволовых клеток в кровь может быть связана как с иммунным ответом, так и с участием стволовых клеток в восстановлении поврежденного органа. Исследование взаимосвязи содержания ГСК с показателями функций гепатобилиарной системы и уровнями маркеров активации иммунной системы может помочь в понимании роли данных клеток в иммунном ответе и в процессе восстановления печени после трансплантации.

Цель

Анализ динамики и корреляций содержания CD34/CD45-позитивных (CD34+) клеток костного мозга в периферической крови детей-реципиентов фрагмента печени до и после операции с рутинными показателями функций печени, уровнем С-реактивного белка (СРБ), а также с уровнями маркеров активации иммунной системы: растворимых форм лиганда CD40 (sCD40L), CD30 (sCD30) и неоптерина.

Методы

Была исследована венозная кровь 15 пар детей-реципиентов и взрослых доноров печени до, на 1–4-й и 5–7-й дни после операции трансплантации левого латерального сегмента печени от живого родственного донора. Возраст детей составлял от 4 до 60 мес. (медиана – 8 мес.), из них 8 мальчиков; возраст доноров в среднем составил 29 ± 5 лет, из них 6 мужчин. Концентрацию CD34+-клеток определяли методом проточной цитометрии, концентрацию биомаркеров – с помощью ИФА. Рутинное лабораторное исследование включало биохимический анализ крови.

Результаты

До трансплантации содержание CD34+-клеток у детей с заболеваниями печени составляло 2,098 (1,097–11,363) клетки/мкл и было выше ($p < 0,05$), чем у здоровых доноров – 1,340 (0,530–2,712) клетки/мкл. Количество этих клеток у детей коррелировало ($p < 0,05$) с уровнями альбумина ($r_s = 0,64$), гемоглобина ($r_s = 0,70$), СРБ ($r_s = -0,69$) и количеством эритроцитов крови ($r_s = 0,73$), но не было связано с уровнями sCD40L, sCD30, неоптерина, а также с содержанием креатинина, общего и свободного билирубина, общего белка, активностью щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и количеством лейкоцитов крови. У доноров до резекции корреляций между исследуемыми параметрами обнаружено не было. Динамика содержания стволовых клеток после операции носила индивидуальный характер и была разнонаправленной, но значение медианы как у реципи-

ентов, так и у доноров не отличалось от дооперационного. На 5–7-е сутки после трансплантации корреляций между исследуемыми параметрами обнаружить не удалось.

Заключение

Количество ГСК в венозной крови детей-реципиентов и взрослых доноров фрагмента печени не изменялось после операции; у детей до трансплантации – было связано с активностью воспаления, содержанием альбумина, гемоглобина и эритроцитов, но не коррелировало с уровнями маркеров активации иммунной системы.

МОНИТОРИНГ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Шутко А.Н., Герасимова О.А., Екимова Л.П., Жеребцов Ф.К., Матюрин К.С.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»,
Санкт-Петербург

Введение

Эффективность иммунодепрессивной терапии при трансплантации печени может определяться не только показателями биохимических тестов, но и индивидуальным ресурсом лимфопоэтического звена кроветворения (Гранов А.М., Шутко А.Н., 2002). Имеются данные о влиянии на состояние трансплантата примитивных клеток гемопоэза, в частности ангиогенных стволовых клеток (Lenk K. et al., 2011; Mette K. et al., 2011). Поэтому создание надежного критерия ресурса кроветворения требует количественного учета в крови не только дифференцированных форм лимфоцитов, но и фракции примитивных клеток-предшественников.

Цель исследования

Разработка метода мониторинга гемопоэтического ресурса по показателям периферической крови больных с трансплантированной печенью.

Материалы и методы

С кратностью определения 1 раз в неделю методом проточной цитофлуорометрии динамически изучали содержание CD34+-клеток с помощью меченых антител во фракции мононуклеаров периферической крови у больных в сроки от 3 до 21 суток после трансплантации печени.

Результаты

Анализ полученных данных показал, что изменения объемной концентрации общих лимфоцитов ($\times 10^6$ мкл⁻¹) и процентного содержания CD34+-клеток-предшественников, происходящие после трансплантации, весьма сложны и имеют индивидуальный характер как по параметру медленного однонаправленного тренда, так и по параметру более быстрых флуктуаций на его фоне. Максимальный разброс содержания CD34+ составил от 9×10^{-3} до 1,5%. Столь большая вариабельность не позволяет использовать общепринятые средние величины показателей (M_{CD34} и $M_{ЛФ}$) в качестве референтных. Разброс отношения индивидуальных значений $K = ЛФ/CD34+$ меньше, однако, ввиду сильной степенной зависимости его от величины примитивных CD34+-клеток, средняя M_K тоже непригодна для практического использования.

Была применена статистически надежная степенная зависимость индивидуальных величин: $K = a \times (CD34+)^{-b}$, построенная по индивидуальным значениям из всей базы данных реципиентов (a и b – постоянные коэффициенты). Аппроксимирующая линия уравнения на графике с полулогарифмическими координатами для осей $x = (CD34+)$ и $y = K$ выглядит как прямая линия с отрицательным наклоном. Поскольку индивидуальные точки K располагаются вдоль нее, находясь выше или ниже линии, она является референтной математической границей при любых значениях $(CD34+)$. Сопоставление индивидуальных значений K с клиническими данными показало, что расположение индивидуальных точек выше линии или на линии соответствует более благоприятному течению послеоперационного периода. Кинетический переход K в зону под линией означает увеличение риска осложнений независимо от величин $(CD34+)$, при которых эти переходы наблюдаются.

Заключение

Данная модель кинетического анализа колебаний ангиогенных фракций СГК может использоваться как интегральный показатель оценки течения раннего посттрансплантационного периода.

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

*Лурье Ю.Э.¹, Цирульникова О.М.¹, Бугров А.В.²,
Хизроев Х.М.¹, Ахаладзе Д.Г.¹, Шевченко О.П.¹*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития России, Москва

Врожденные заболевания гепатобилиарной системы могут сопровождаться задержкой физического развития детей, в связи с чем обоснованным является исследование у них гормональной оси, регулирующей рост и включающей соматотропный гормон (СТГ), секретирующийся аденогипофизом, и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), синтезирующийся во многих тканях, но преимущественно в печени.

Цель исследования

Изучить динамику СТГ у детей раннего возраста с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы до трансплантации печени (ТП), через месяц и через год после операции.

Материалы и методы

В исследование включены 52 ребенка в возрасте от 3 до 36 ($19,5 \pm 16,5$) мес., 28 мальчиков и 24 девочки, с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Детям с циррозом печени выполнялась родственная ортотопическая трансплантация фрагмента печени. В качестве материала для исследования использована плазма крови, взятая до ТП, через месяц (28–32-е сутки) и спустя год после операции. Группа сравнения состояла из 17 детей в возрасте от 6 до 36 (21 ± 15) мес., 10 мальчиков и 7 девочек, проходивших обследование после лечения дисбактериоза кишечника.

Результаты

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей уровень СТГ до операции был достоверно выше, чем в группе сравнения ($3,32 \pm 7,7$ и $1,16 \pm 1,46$ нг/мл; $p < 0,001$, критерий Манна–Уитни). Была выявлена сильная корреляция между концентрацией СТГ и тяжестью заболевания, оцененной в баллах по шкале PELD (Pediatric End-stage Liver Disease) ($r = 0,72$, $p < 0,001$, критерий Спирмена). Формула расчета балла по PELD учитывает лабораторные показатели (общий билирубин, альбумин, МНО), наличие задержки физического развития и возраст младше 1 года. Концентрация СТГ коррелирует со следующими компонентами формулы для расчета балла PELD: общим билирубином ($r = 0,36$, $p = 0,01$), альбумином ($r = -0,46$, $p = 0,01$), МНО ($r = -0,41$, $p = 0,05$) и не коррелирует с возрастом, весом и ростом пациентов. Также концентрация СТГ в плазме крови коррелирует с уровнем аланинаминотрансферазы ($r = 0,32$, $p = 0,01$), аспартатаминотрансферазы ($r = 0,34$, $p = 0,01$), креатинина ($r = -0,45$, $p = 0,01$) в плазме крови.

Через месяц после ТП отмечалось достоверное снижение концентрации СТГ до $1,36 \pm 1,19$ нг/мл ($p < 0,001$ в сравнении с уровнем до операции). Через год после ТП концентрация СТГ в плазме крови составила $2,58 \pm 2,3$, что не имело достоверных различий с показателями в группе сравнения здоровых детей.

Заключение

У детей раннего возраста с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы уровень СТГ выше, чем у здоровых детей того же возраста. Концентрация СТГ в плазме крови

коррелирует с тяжестью заболевания, оцененной по шкале PELD в баллах. ТП приводит к достоверному снижению концентрации СТГ через месяц после операции. Через год после ТП концентрация СТГ находится в пределах нормальных возрастных вариаций. Таким образом, измерение СТГ в плазме крови может использоваться для оценки нарушений физического развития у детей, страдающих циррозом печени, и для контроля восстановления гормональной регуляции роста после ТП.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

*Лурье Ю.Э.¹, Цирульникова О.М.¹, Бугров А.В.²,
Цирульникова И.Е.¹, Мнацаканян Д.С.¹, Шевченко О.П.¹*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития России, Москва

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) синтезируется преимущественно клетками печени и является периферическим звеном гормональной системы, регулирующей рост. Хронические заболевания гепатобилиарной системы у детей часто сопровождаются задержкой физического развития, что может быть связано с нарушением гормональной регуляции роста, в том числе с нарушением синтеза ИФР-1.

Цель исследования

Изучить динамику общего и свободного ИФР-1 у детей раннего возраста с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы до трансплантации печени (ТП), через месяц и через год после операции.

Материалы и методы

В исследование включены 53 ребенка в возрасте от 3 до 36 ($19,5 \pm 16,5$) мес., 29 мальчиков и 24 девочки, с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Детям с циррозом печени выполнялась ортотопическая трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора. В качестве материала для исследования использована плазма крови, взятая до ТП, через месяц (28–32-е сутки) и спустя год после операции. Группа сравнения состояла из 17 детей в возрасте от 6 до 36 (21 ± 15) мес., 10 мальчиков и 7 девочек, проходивших обследование после лечения дисбактериоза кишечника.

Результаты

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей уровень общего и свободного ИФР-1 до операции был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($10,3 \pm 20,5$ и $0,17 \pm 0,1$ мкг/л; $52,17 \pm 26,32$ и $0,56 \pm 0,28$ мкг/л соответственно, $p < 0,001$). Была выявлена сильная корреляция между уровнем общего и свободного ИФР-1 в группе детей с циррозом печени ($r = 0,89$, $p < 0,001$) и в группе сравнения ($r = 0,65$, $p = 0,008$).

Через месяц после ТП отмечалось достоверное повышение уровня общего ИФР-1 до $88,88 \pm 59,13$ мкг/л ($p < 0,001$ по сравнению с уровнем до операции) и свободного ИФР-1 до $0,59 \pm 0,28$ мкг/л ($p < 0,001$ по сравнению с уровнем до операции). Сохранялась корреляция между уровнем свободного и общего ИФР-1 ($r = 0,64$, $p = 0,007$).

Через год после ТП уровень общего ИФР-1 составил $77,41 \pm 45,18$ мкг/л, уровень свободного ИФР-1 – $0,42 \pm 0,2$ мкг/л. Достоверных отличий вышеперечисленных показателей по сравнению со здоровыми детьми обнаружено не было.

Заключение

У детей раннего возраста с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы уровень общего и свободного ИФР-1 ниже, чем у здоровых детей того же возраста. Трансплантация печени приводит к постепенному повышению уровня общего и свободного ИФР-1 через месяц после операции. Через год после ТП концентрация общего и свободного ИФР-1 находится в пределах нормальных возрастных вариаций. Таким образом, трансплантация печени приводит к нормализации синтеза ИФР-1, а измерение уровня ИФР-1 в плазме крови может служить дополнительным способом оценки нарушения функции печени и ее восстановления после ТП.

УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ЛИГАНДА CD40 (sCD40L) КОРРЕЛИРУЕТ С КОЛИЧЕСТВОМ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко О.П.¹, Гичкун О.Е.^{1, 2}, Цирульникова О.М.¹, Ахаладзе Д.Г.¹, Макарова Л.В.¹, Шмерко Н.П.¹, Долгов В.В.², Готье С.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, кафедра клинической лабораторной диагностики, Москва

Установлено прогностическое значение sCD40L, компонента сигнальной костимулирующей системы CD40/CD40L, при трансплантации печени у детей раннего возраста. Величина уровня sCD40L в плазме крови до трансплантации связана с течением раннего посттрансплантационного периода (Шевченко О.П. и соавт., 2010; Gautier S.V. et al., 2010).

Цель

Оценить корреляционную связь уровня sCD40L, определяемого на этапе дооперационного обследования, с величиной лабораторных показателей и концентрацией биомаркеров воспаления, апоптоза, активации клеток иммунной системы.

Материал и методы

В исследование включено 97 пациентов с циррозом печени в возрасте от 3 до 50 (12 ± 10) месяцев. Концентрацию биомаркеров измеряли методами иммуноферментного анализа и иммунотурбидиметрии, используя специфические наборы реагентов.

Результаты

Содержание sCD40L, определяемое в крови детей на этапе дотрансплантационного обследования, не зависело от возраста пациентов в исследуемом диапазоне ($r = 0,015$, $p > 0,05$) и не различалось у мальчиков и девочек ($3,6 \pm 2,3$ и $3,4 \pm 2,1$ нг/мл соответственно, $p > 0,05$). Не было выявлено связи концентрации sCD40L с уровнем билирубина ($r = 0,13$, $p > 0,05$), альбумина ($r = -0,23$, $p > 0,05$), общего белка ($r = 0,15$, $p > 0,05$) и креатинина ($r = 0,18$, $p > 0,05$), активностью ферментов печени (аланинаминотрансферазы, $r = 0,43$, $p > 0,05$; аспартатаминотрансферазы, $r = 0,28$, $p > 0,05$; γ -глутамилтрансферазы, $r = 0,37$, $p > 0,05$; щелочной фосфатазы, $r = 0,11$, $p > 0,05$). Не выявлено связи содержания sCD40L с уровнями биомаркеров активации Т-клеток – sCD30 ($r = 0,04$, $p > 0,05$); макрофагов – неоптерина ($r = -0,1$, $p > 0,05$), воспаления (С-реактивного белка, $r = -0,07$, $p > 0,05$), апоптоза (sFas, $r = -0,15$, $p > 0,05$ и sFasL, $r = 0,18$, $p > 0,05$). При расчете коэффициентов корреляции выявлена достоверная связь между уровнем sCD40L и количеством лимфоцитов ($r = -0,54$, $p < 0,05$); не было связи между содержанием sCD40L и количеством лейкоцитов, нейтрофилов, эритроцитов ($r = -0,05$, $p > 0,05$; $r = 0,15$, $p > 0,05$; $r = 0,01$, $p \geq 0,05$ соответственно).

Заключение

Уровень sCD40L у детей раннего возраста с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей является независимым параметром, не связанным с биохимическими показателями, отражающими состояние гепатобилиарной системы, биомаркерами воспаления, апоптоза и активации клеток иммунной системы. Концентрация sCD40L в плазме крови детей с циррозом печени связана с количеством лимфоцитов, что может быть значимым при выяснении патофизиологии заболевания и исследовании регуляции активности эффекторных клеток иммунной системы после трансплантации печени.

АНАЛИЗ СВЯЗИ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АНТИТЕЛ К HLA С ТЕЧЕНИЕМ ПОСТОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ

Гичкун О.Е.^{1, 2}, Цирульникова О.М.¹, Цирульникова И.Е.¹,
Бугров А.В.², Курабекова Р.М.¹, Андриянова А.А.¹, Шевченко О.П.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, кафедра клинической лабораторной диагностики, Москва

Выявление предсуществующих антител к HLA (анти-HLA) в плазме крови пациентов связано с более высоким риском развития отторжения трансплантата сердца и почки в раннем посттрансплантационном периоде.

Цель исследования

Оценить присутствие анти-HLA и их связь с течением посттрансплантационного периода после трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы.

Методы

В исследование включено 53 ребенка с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний печени и желчевыводящих путей в возрасте от 6 до 36 (14 ± 11) месяцев. Пациентов наблюдали до и в течение 1,5 месяцев после родственной ортотопической трансплантации фрагмента печени. Определяли содержание анти-HLA I и II типа иммуноферментным методом (GTI Diagnostics, США).

Результаты

У 30 пациентов (57%) не выявлялись анти-HLA до операции; у 23 (47%) обнаружены анти-HLA, среди них: у 6 (11%) – анти-HLA I, у 7 (13%) – анти-HLA II и у 10 (19%) – анти-HLA обоих классов (рис. 1).

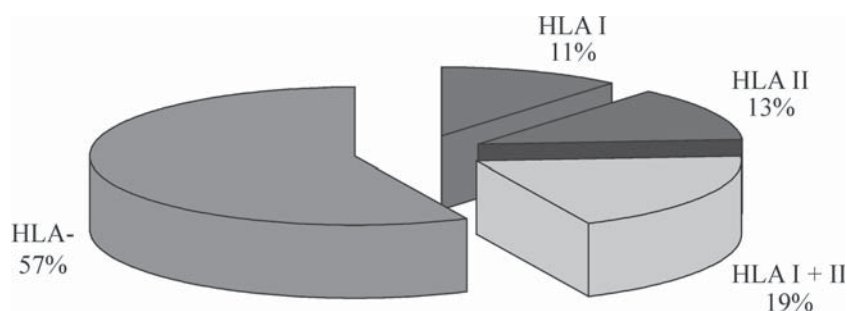


Рис. 1. Доля встречаемости анти-HLA у пациентов до трансплантации

У 12 пациентов на 26–32-е сутки после трансплантации печени была диагностирована дисфункция трансплантата на основании клинических и лабораторных данных. Сравнительный анализ частоты дисфункции трансплантата у пациентов с наличием анти-HLA и без таковых показал, что у реципиентов с наличием предсуществующих анти-HLA дисфункция трансплантата развилась в 6 из 23 (26%), среди которых анти-HLA I типа были выявлены у 2 реципиентов, анти-HLA II типа – у 3 и обоих типов – у 1 пациента. У реципиентов без предсуществующих анти-HLA дисфункция трансплантата развилась в 7 из 30 (23%) случаев.

В отличие от присутствия анти-HLA величина концентрации растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) связана с течением посттрансплантационного периода. Из 26 реципиентов с уровнем sCD40L выше медианы распределения (3,3 нг/мл) у 9 (35%) развилась дисфункция трансплантата, а из 27 реципиентов с уровнем ниже 3,3 нг/мл – только у 3 пациентов (11%) (рис. 2).

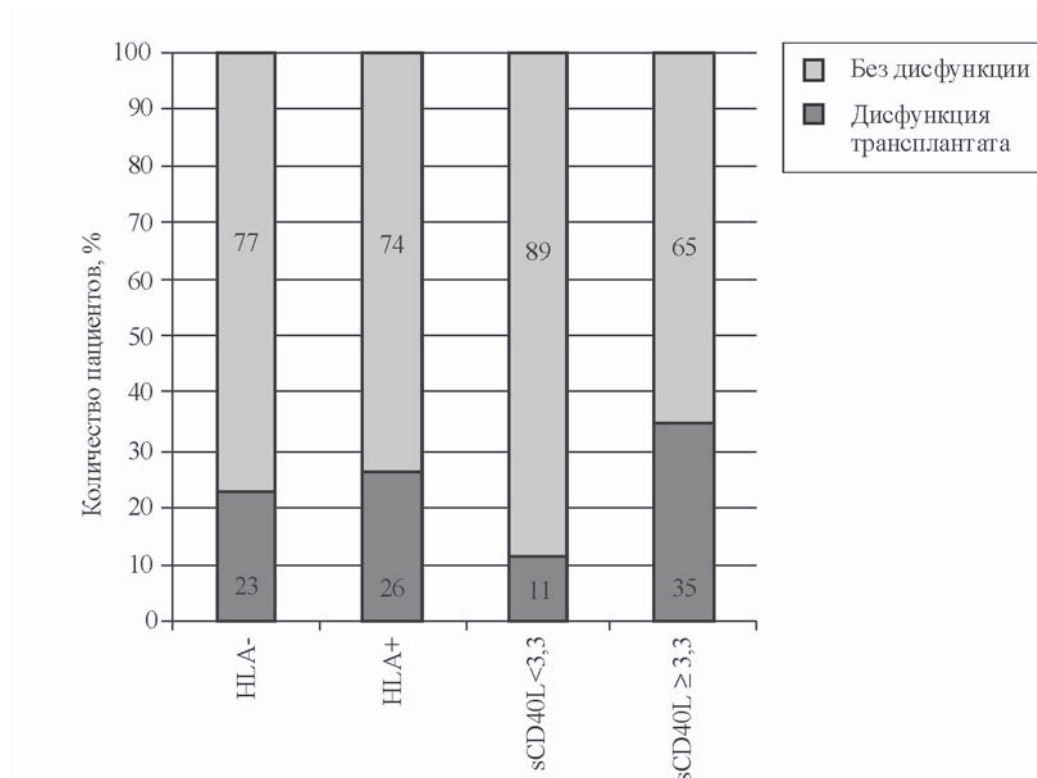


Рис. 2. Сравнительный анализ частоты развития дисфункции трансплантата печени у пациентов с наличием и отсутствием предсуществующих анти-HLA и при различном уровне sCD40L

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий (дисфункция трансплантата) с использованием метода Каплана–Мейера показал недостоверные различия в группах пациентов с наличием анти-HLA и без таковых ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,94$).

Заключение

Присутствие антител к HLA, выявляемых на этапе дооперационного обследования, не связано с частотой развития дисфункции трансплантата в раннем периоде после трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы.

УРОВЕНЬ ГЕПСИДИНА СВЯЗАН С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АНЕМИИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Кунцевич Н.В., Олефиренко Г.А., Цирульникова О.М.,
Мнацаканян Д.С., Шмерко Н.П., Шевченко О.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Нарушения обмена железа, анемия часто обнаруживаются у детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы. Оценка риска, динамики развития и лечения анемии, а также инфекционных осложнений является значимой проблемой после трансплантации печени таким пациентам. Гепсидин – продуцируемый в печени олигопептид, ключевой регулятор обмена железа, обладающий антибактериальными свойствами.

Цель исследования

Оценить содержание гепсидина и его связь с рутинными лабораторными показателями, а также уровнями биомаркеров воспаления и оксидативного стресса до и после трансплантации печени детям с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы.

Методы

В исследование включено 44 ребенка с циррозом печени в возрасте от 7 до 26 (15 ± 12) месяцев (20 мальчиков и 24 девочки), а также 22 родственных донора печени (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 18 до 56 (37 ± 19) лет. Основными заболеваниями, которые привели к циррозу печени, были билиарная атрезия – 24 пациента, болезнь Байлера – 6, синдром Алажиля – 7, криптогенный/билиарный цирроз – 7. С помощью иммуноферментного метода измеряли концентрацию гепсидина (Peninsula Laboratories, США), неоптерина (IBL Laboratories, Германия), методом иммунотурбидиметрии – концентрацию С-реактивного белка и церулоплазмينا (Aptec Diagnostic, Бельгия).

Результаты

Средние уровни гепсидина у родственных доноров печени и детей с циррозом не отличались: $12,9 \pm 9,1$ и $14,9 \pm 11,1$ нг/мл соответственно. Не обнаружено корреляции уровня гепсидина и возраста детей в пределах измеряемого диапазона ($r = 0,10$, $p = 0,07$). Не выявлено достоверных отличий среднего уровня гепсидина у мальчиков и девочек: $17,2 \pm 13,7$ и $13,0 \pm 12,1$ нг/мл соответственно. Уровень гепсидина отрицательно коррелировал с количеством эритроцитов ($r = -0,52$, $p = 0,02$) и содержанием гемоглобина ($r = -0,33$, $p = 0,03$); положительно – с уровнями мочевины ($r = 0,38$, $p = 0,04$), церулоплазмينا ($r = 0,36$, $p = 0,02$), С-реактивного белка ($r = 0,41$, $p = 0,02$), неоптерина ($r = 0,42$, $p = 0,01$), но не был связан с количеством лейкоцитов, активностью аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, уровнями креатинина, общего билирубина, альбумина. У детей с болезнью Алажиля средний уровень гепсидина ($26,7 \pm 9,3$ нг/мл) был достоверно выше, чем у пациентов с криптогенным/билиарным циррозом ($2,4 \pm 2,2$ нг/мл, $p = 0,025$), болезнью Байлера ($10,4 \pm 8,8$ нг/мл, $p = 0,04$), билиарной атрезией ($16,1 \pm 12,9$ нг/мл, $p = 0,04$). У реципиентов после трансплантации печени средний уровень гепсидина, измеренный на 21–30-е сутки, был выше дооперационных значений ($20,1 \pm 14,8$ нг/мл, $p < 0,05$); характер связи уровня гепсидина с лабораторными параметрами не отличался от такового до операции. У реципиентов с инфекци-

онными осложнениями, подтвержденными результатами бактериологического исследования, в сравнении с пациентами без таковых отмечены более высокие уровни гепсидина ($32,4 \pm 8,1$ и $12,1 \pm 12,0$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Заключение

У детей с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы уровень гепсидина до и после трансплантации печени связан с содержанием гемоглобина, количеством эритроцитов, концентрациями биомаркеров воспаления и оксидативного стресса и не зависит от величины биохимических показателей, отражающих состояние гепатобилиарной системы. У реципиентов печени с инфекционными осложнениями концентрация гепсидина выше, чем у пациентов без таковых. Клиническое значение гепсидина в послеоперационном периоде у реципиентов печени требует изучения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА ПРИ КОНСЕРВАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Краснов К.А., Сохарев А.С., Будаев А.В.

МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского»,
Кузбасский областной гепатологический центр, Кемерово

Трансплантация печени в настоящее время является «золотым стандартом» при лечении терминальных стадий заболеваний печени. Количество «удачных» трансплантаций печени связано с качеством трансплантата, его функциональностью. Основной причиной первичного нефункционирования трансплантата является ишемически-реперфузионное повреждение органа. Учитывая то обстоятельство, что проблема противоишемической защиты трансплантата печени далека от своего окончательного решения, представляется достаточно актуальной разработка современных методов воздействия, позволяющих эффективно бороться с этими расстройствами.

Цель исследования

Изучить влияние комбинированного способа на печеночный трансплантат при консервации печени на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования

В 2010–2012 гг. проведено экспериментальное исследование на 60 кроликах (самцы, 3–4 месяца) породы шиншилла, вес печени составил 120 ± 15 г. Кролики по методу консервации разделены на 3 группы по 20 кроликов. Длительность консервации составила 8 часов при $+4^\circ\text{C}$, затем проводилась реперфузия органа. До консервации и после реперфузии проводился контроль биохимических показателей, биопсия печени. В 1-й группе консервация печени проводилась раствором «Кустодиол» (в РФ единственный зарегистрированный консервирующий раствор). Во 2-й группе проводилась консервация печени раствором «Кустодиол» с добавлением неоксигенированного перфторана в отношении 1:4. В 3-й группе проводилась консервация печени в неоксигенированном перфторане.

Результаты и их обсуждение

После 8-часовой консервации печени в условиях гипотермии и проведения реперфузии получены результаты: во 2-й группе умеренная коагулопатия (ПТИ $60 \pm 10\%$, АЧТВ 50 ± 5 с), умеренный цитолиз (АСТ и АЛТ 5–6 норм), при морфометрии умеренная гидропическая дистрофия клеток. В 1-й и 3-й группе отмечается: коагулопатия (кровь не сворачивается), выраженный цитолиз (АСТ и АЛТ 10–12 норм в 1-й группе и 14–15 норм в 3-й группе), при морфометрии – ядра гепатоцитов имеют размытую форму, полиморфны, гипохромные; дистрофические изменения в гепатоцитах, некроз гепатоцитов. Основным преимуществом перфторана является его интактность к тканям и органам – препарат не метаболизируется в организме. Применение неоксигенированного перфторана позволило уменьшить перикисное окисление липидов мембран клеток путем диффузии молекул кислорода из гепатоцитов по градиенту давления на молекулу перфторана, тем самым выполняя цитопротективную функцию.

Выводы

Применение нового комбинированного комплекса консервации печеночного трансплантата позволяет за счет цитопротективной функции перфторана снизить ишемически-реперфузионное повреждение печени, уменьшить риск первично нефункционирующего трансплантата, профилактирует гепатоцеллюлярную недостаточность в посттрансплантационном периоде.

4.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

25-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ФГБУ «ФНЦ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шевченко О.П., Захаревич В.М., Шемакин С.Ю., Гольц А.М., Голубицкий В.В., Халилулин Т.А., Кормер А.Я., Погребниченко И.В., Матвеев Ю.Г., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Остроумов Е.Н., Абрамова Н.Н., Белова А.Э., Захаревич Н.Ю., Ильинский И.М., Рябоштанова Е.И., Можейко Н.П., Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Абрамов В.Ю., Габриэлян Н.И., Войлокова Р.Я., Орлова О.В., Шмерко Н.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

За 25 лет выполнено 246 трансплантаций сердца (ТС), из них 3 ретрансплантации. Количество ТС (выживаемость): 1986–1991 гг. – 53 (60,3%); 1992–1996 гг. – 16 (62,5%); 1997–2001 гг. – 30 (70,1%); 2002–2006 гг. – 21 (71,4%) и 2007–2011 гг. – 106 (84,1%).

Доноры

Причинами наступления смерти мозга донора послужили: ЧМТ – 63,2%, ОНМК – 34%, злокачественные новообразования головного мозга – 1,9%, огнестрельные ранения – 0,9%. Локальное изъятие донорского сердца выполнено в 59, дистанционное – в 187 ТС. Максимальное время ишемии составило 338 минут. Отказ от изъятия донорского сердца уменьшился с 63,2% (2002–2006 гг.) до 35% (2007–2011 гг.) за счет использования сердец от доноров с расширенными критериями: с гипертрофией миокарда и возрастных доноров. У 48 больных использован трансплантат от доноров 40–55 лет. Из них выписано из клиники 37 (77%). Годичная выживаемость сравнима с таковой при использовании доноров до 40 лет.

Реципиенты

Возраст: 16–19 лет – 17; 20–29 лет – 54; 30–39 лет – 42; 40–49 лет – 63; 50–59 лет – 55; 60–69 лет – 15. Пол: мужчины – 215, женщины – 31. Предтрансплантационный диагноз: ДКМП – 66,9%; ИБС – 28,4%, ГКМП – 1,7%, рЕТС – 1,3%, клапанные поражения – 1,3%, рестриктивная кардиомиопатия – 0,4%. **Status 1 по UNOS** – 70. **Медикаментозный мост** – 50. Выписано из клиники 42 (84%) больных. Из них выжило более 1 года – 38 (90,4%) больных. Максимальный срок наблюдений более 15 лет. **Механический мост** – 20. Методы ВК перед ТС: ВАБК (n = 2) от 2 до 5 суток (выписан из клиники 1 больной); ОЛЖ центробежным насосом «БИОПАМП» (n = 7) от 8 до 55 суток (выписано из клиники 3 больных); БВО центробежными насосами «БИОПАМП» (n = 3) до 23 суток (выписана из клиники 1 больная); ИЖС EXCOR (n = 1) до 4 месяцев (выписан из клиники 1 больной); имплантируемый осевой насос INCOR в качестве моста к ТС (n = 3) от 7 до 12 месяцев (выживших не было); ЭКМО (n = 3) от 2 до 6 суток (выписан из клиники 1 больной) и ИС «ПОИСК 10 М» (n = 1) 4 суток. Выписано из клиники после ТС с использованием механического моста 7 (35%), максимальный срок наблюдения более 14 лет. **Status 2 по UNOS** – 176. Выписано из клиники 132 (75%). Выжили более 1 года 112 (84,8%). Максимальный срок наблюдений более 20 лет.

Результаты применения ВК при первичной недостаточности функции трансплантата (n = 22, всего/выжили): ИС – 1/0; БВО – 6/0; ОЛЖ – 5/0; ЭКМО – 3/1; ВАБК – 7/0. При умеренной дисфункции трансплантата была использована ВАБК в 12 случаях. Выписано из клиники 9 (75%) больных. При правожелудочковой дисфункции трансплантата в 11 случаях использован ПЖО. Выписано из клиники 5 (42,4%) больных.

Госпитальная летальность

65 пациентов погибли в первый месяц после выполнения ТС (26,4%): ПНФТ – 39 (60%); правожелудочковая недостаточность – 5 (7,6%); инфекционные осложнения – 14 (21,7%); хирургические осложнения – 4 (6,2%); ОНМК – 1 (1,5%); острое антителообусловленное отторжение – 1 (1,5%); внезапная остановка пересаженного сердца – 1 (1,5%).

Иммуносупрессия

В 1986–2006 гг. **индукционная иммуносупрессия** включала азатиоприн 4 мг/кг и АТГ до 10 мг/кг/сут в течение 4 суток, в 2007–2011 гг. – за 1 час до операции и на 4-е сут после ТС базиликсимаб (симулект) 20 мг. При использовании базиликсимаба риск острого отторжения в 2,95 раза ($p = 0,02$), ЦМВ-инфекции в 2,5 раза ниже ($p = 0,0014$) в сравнении с индукцией азатиоприном и АТГ.

С 1986 г. **базовая иммуносупрессия** включала метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг со снижением до 0,05–0,1 мг/кг к концу 6-й недели в сочетании с азатиоприном до 2 мг/кг. С 4–5 суток назначался циклоспорин в дозе до 5 мг/кг/сут. В 1998 г. азатиоприн был заменен на селлсепт до 2000 мг/сут либо на майфортик до 1440 мг/сут. В 2006 г. начато использование такролимуса, начальная доза стероидов снижена до 0,2 мг/кг/сут с последующим снижением до 0,05 мг/кг к 4-й неделе после ТС.

Использование такролимуса в качестве базового ингибитора кальциневрина способствовало увеличению годичной выживаемости (RR 0,64; 95% ДИ 0,42–0,96, $p = 0,03$), уменьшению частоты эпизодов острого отторжения (ОО), болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). При использовании циклоспорина риск ОО выше в 2,18 раза по сравнению с такролимусом ($p = 0,001$). Применение такролимуса способствовало уменьшению количества эпизодов острого клеточного отторжения $\geq 3A$ в сроки до 1 года и выше (RR 0,39; 95% ДИ 0,18–0,86, $p = 0,03$). Однако выявлена тенденция к росту числа инфекционных осложнений при использовании такролимуса в сроки до 1 года после ТС ($p = 0,22$). При оценке влияния ингибиторов кальциневрина на развитие ЦМВ-инфекции получены убедительные данные о снижении риска ЦМВ-инфекции при такролимусе (относительный риск 0,29, 95% ДИ 0,16–0,53, $p = 0,001$). Достоверного влияния иммуносупрессивной терапии на развитие опухолевых процессов не выявлено. Частота выявления артериальной гипертензии значительно меньше у пациентов, получавших такролимус (относительный риск 0,80; 95% ДИ 0,69–0,93, $p = 0,003$). Меньшее число пациентов, получавших такролимус, нуждается в терапии нарушений липидного обмена (относительный риск 0,57; 95% доверительный интервал 0,44–0,74, $p < 0,0001$). Влияние такролимуса на развитие сахарного диабета по сравнению с циклоспорином недостоверно (относительный риск 1,35; 95% ДИ 0,93–1,94, $p = 0,11$). Частота развития БКАПС составила 26,9% при терапии циклоспорином и 2,56% при терапии такролимусом ($p = 0,0008$).

Таким образом, анализ 25-летнего опыта ТС показал, что выживаемость свыше года составила 84,6%, свыше 5 лет – 69,5% и свыше 10 лет – 34%. Максимальный срок наблюдения – более 20 лет. Наибольший процент летальности в отдаленных сроках обусловлен развитием БКАПС в первые 5 лет после ТС. Выживаемость при развитии БКАПС более 1 года – 67%, от 2 до 5 лет – 44% и более 5 лет – 17%. Этиология, патогенез БКАПС, меры профилактики и лечения до настоящего времени не ясны. Экстракардиальные и инфекционные осложнения не влияют существенным образом на отдаленную выживаемость, что объясняется современными возможностями ранней диагностики, профилактики и лечения. Иммуносупрессия имеет ряд недостатков – отсутствие иммунологической селективности, побочные эффекты и, самое главное, невозможность получить иммунологическую толерантность при использовании современных иммуносупрессантов к аллоантигенам донора.

ПЕРВЫЙ УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Готье С.В., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н.,
Спирина Е.А., Ахаладзе Д.Г., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Несмотря на совершенствование методов медикаментозной коррекции (применение селективных и неселективных антагонистов эндотелина, ингаляционного илопроста), единственным радикальным методом лечения больных с первичной легочной гипертензией (ПЛГ), осложнившейся тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью, остается трансплантация сердечно-легочного комплекса (ТСЛК). В последнее время в отдельных трансплантационных центрах отмечается увеличение выполняемых ТСЛК в связи ростом количества пациентов, нуждающихся в данном типе трансплантационных операций (Mercier O. et al., 2012).

Целью исследования явился анализ первого успешного опыта выполнения ТСЛК в РФ.

Клиническое наблюдение

Больная, 28 лет, поступила в ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» с клиническим диагнозом: первичная легочная гипертензия. Хроническое легочное сердце, субкомпенсация. НК IIБ ст., ФК IV. При обследовании выявили систолическое легочное артериальное давление 80 мм рт. ст., выраженную дилатацию (4,4 см), гипертрофию (1,5 см) и значимое нарушение систолической функции (ФИ ПЖ 17% по данным радиоизотопной вентрикулографии) правого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана III ст., уменьшение размера (КДР ЛЖ 3,4 см) и объема (КДО ЛЖ 50 мл) левого желудочка. За 23 суток до ТСЛК больная была переведена в ОРИТ в связи с развитием артериальной гипотензии (АД 80/60 мм рт. ст.), артериальной гипоксемии (SpO_2 75% при FiO_2 0,21 и SpO_2 95% при O_2 5 л/мин), необходимостью применения допамина 4–6 мкг/кг/мин, ингаляционного оксида азота (иNO). Пациентке выполнили ортотопическую ТСЛК 13.10.2011 г. Характеристики мультиорганного донора: мужчина, известный, возраст 27 лет, закрытая черепно-мозговая травма, ИВЛ 39 ч, PaO_2/FiO_2 567 мм рт. ст., допамин 3 мкг/кг/мин, ФИ ЛЖ 69%. Время ИК составило 104 мин, время ишемии сердечно-легочного комплекса 209 мин. Удовлетворительная начальная функция сердечного и легочного трансплантата. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила 14 суток. В течение 3 суток применяли сеансы неинвазивной вспомогательной вентиляции легких. Продолжительность послеоперационного использования оксигенотерапии составила 7 суток. Использовали 3-компонентную схему иммуносупрессии: такролимус (минимальная концентрация препарата в крови поддерживалась на уровне 10–15 нг/кг), метилпреднизолон, микофеноловая кислота. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила 21 сутки. После прохождения курса реабилитационных мероприятий больная была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии. Перед выпиской отсутствовали клинико-инструментальные признаки дисфункции сердечного и легочных трансплантатов. Показатели функции внешнего дыхания: ОФВ1 107%, ФЖЕЛ 97% от должной. В настоящее время состояние реципиентки сохраняется удовлетворительным. Клинические, лабораторные и инструментальные проявления нарушения функции сердечного и легочного трансплантатов отсутствуют.

Заключение

Первый успешный опыт трансплантации сердечно-легочного комплекса в РФ показывает перспективность ее выполнения с целью эффективного лечения больных с необратимыми формами сочетанной сердечно-легочной патологии.

ДИНАМИКА УРОВНЯ RAGE И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО РАВНОВЕСИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОМПЛЕКСА «СЕРДЦЕ – ЛЕГКОЕ» ПАЦИЕНТКЕ С ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Шевченко О.П., Кунцевич Н.В., Попцов В.Н., Шумаков Д.В.,
Спирина Е.А., Ахаладзе Д.Г., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Успешный опыт трансплантации сердечно-легочного комплекса показал перспективность этого метода при лечении больных с необратимой формой сочетанной сердечно-легочной патологии (Готье С.В. и соавт., 2012). Клетки альвеолярного эпителия, выстилающие большую часть внутренней поверхности альвеол легкого, экспрессируют белок-рецептор к конечным продуктам гликозилирования (RAGE, Receptor for Advanced Glycation End Product). Показано, что при трансплантации легкого повышение концентрации RAGE в плазме крови связано с развитием первичной дисфункции трансплантата (Christie J.D. et al., 2009).

Цель

Охарактеризовать динамику концентрации растворимой формы RAGE (sRAGE) и показателей оксидативного равновесия у реципиентки после трансплантации сердечно-легочного комплекса.

Методы

У больной Т., 28 лет, с первичной легочной гипертензией исследовали до и в течение 28 дней после трансплантации сердечно-легочного комплекса динамику концентрации sRAGE (R&D Systems, США) и показателей напряженности оксидативного стресса (анализатор FORM Plus, Callegary, Италия).

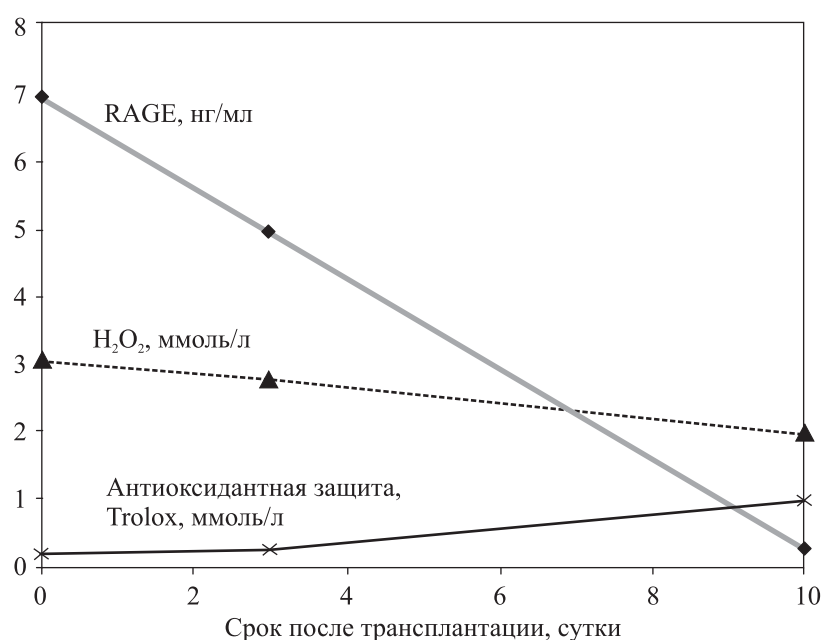


Рис. Динамика концентрации sRAGE и показателей оксидативного равновесия у пациентки Т. после трансплантации сердечно-легочного комплекса

Результаты

После трансплантации имело место значительное снижение исходно повышенного уровня sRAGE (от 7 нг/мл перед трансплантацией до 0,38 нг/мл спустя 10 дней после трансплантации).

Динамика показателей оксидативного равновесия характеризовалась постепенным снижением концентрации активных форм кислорода и возрастанием антиоксидантной защиты (рис.), отражая тем самым позитивный сдвиг в сторону уменьшения напряженности оксидативного стресса. Позитивная динамика исследуемых биомаркеров происходила при удовлетворительной функции трансплантата и благополучном течении посттрансплантационного периода.

Заключение

Трансплантация сердечно-легочного комплекса при неосложненном течении посттрансплантационного периода сопровождается позитивной динамикой биомаркера дисфункции легочного трансплантата (sRAGE) и показателей напряженности оксидативного стресса.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИЛОПРОСТА ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ВЫПОЛНЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОГО КОМПЛЕКСА

Попцов В.Н., Кугунева Н.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Применение ингаляционной вазодилатирующей терапии, направленной на снижение сопротивления сосудов малого круга кровообращения, является одним из современных направлений при лечении больных с высокой идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ). Представляется перспективным применение ингаляционного илопроста как медикаментозного моста к трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса.

Цель исследования

Представление собственного опыта применения ингаляционного илопроста (ИИ) у пациентки с ЛГ в качестве медикаментозной меры подготовки к выполнению трансплантации сердечно-легочного комплекса.

Материалы и методы

Больная Я. Ю., 21 год, находится на лечении в ФГБУ «ФНЦТИО» с клиническим диагнозом: идиопатическая высокая легочная гипертензия. Легочное сердце. Недостаточность трикуспидального клапана. НК 2Б. ФК IV. С целью подготовки и выполнения трансплантации сердечно-легочного комплекса. Поступила в ОРИТ в связи с декомпенсацией основного заболевания, прогрессированием сердечной недостаточности, потребовавшей усиления диуретической терапии, начала применения кардиотонической поддержки допамином, терапии ингаляционным оксидом азота (иNO). При прогрессировании расстройств системной гемодинамики не исключалось начало применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации. В качестве дополнительной меры, направленной на коррекцию правожелудочковой недостаточности и ИЛГ, использовали ИИ. Режим дозирования ИИ: 6 ингаляций в сутки по 3 мкг. Эффективность терапии ИИ оценивали по степени улучшения системной гемодинамики (увеличение АД_{ср}, снижение ЦВД, отказ от применения кардиотонической поддержки и иNO), положительным изменениям эхокардиографических показателей (размер правого желудочка (ПЖ), расчетное значение среднего давления легочной артерии (ДЛА_{ср})), улучшению 6-минутного шагового теста.

Результаты исследования

Через 5 суток после начала применения ИИ прекращено применение оксигенотерапии (5 л/мин) и иNO, дозировка допамина уменьшена с 6 до 2 мкг/кг/мин. АД систолическое и АД среднее увеличились соответственно с 75 до 95–100 мм рт. ст. и с 52 до 67 мм рт. ст., ЦВД снизилось с 18 до 11 мм рт. ст. Использование допамина прекращено на 11-е сутки после начала применения ИИ. Через 2 недели после начала применения ИИ выявили уменьшение размера ПЖ с 9,3 до 8,0 см, расчетного значения ДЛА_{ср} с 84 до 64 мм рт. ст. Одновременно зафиксировали улучшение показателей 6-минутного шагового теста и функционального класса по классификации NYHA с IV до III.

Заключение

Терапию ингаляционным илопростом следует рассматривать в качестве необходимого компонента при подготовке к выполнению трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса у пациентов с идиопатической легочной гипертензией.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА В ФГБУ «ФЦСКЭ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»

*Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Гневашев А.С., Рубинчик В.Е.,
Наймушин А.В., Сухова И.В., Баканов А.Ю., Малая Е.Я., Сазонова Ю.В.,
Степанов С.С., Митрофанова Л.Б., Зверев Д.А.*

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург

Цель

Изучить непосредственные и отдаленные результаты первых трансплантаций сердца, выполненных в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Материалы и методы

18 пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. У двух из них перед трансплантацией были имплантированы системы экстракорпоральной бивентрикулярной механической поддержки кровообращения Excor (Berlin Heart).

Средний возраст реципиентов составил 41 ± 15 лет, из них 13 мужчин, 5 женщин. Основными диагнозами были: ишемическая болезнь сердца – 9 больных (50%), дилатационная кардиомиопатия – 7 больных (39%), некомпактный миокард – 2 больных (11%). Функциональные показатели пациентов до трансплантации характеризовались проявлениями тяжелой сердечной недостаточности. Средний показатель функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) составил $3,5 \pm 0,6$ ст., пикового потребления кислорода (VO_2) – $11,1 \pm 1,6$ мл/кг/мин, фракции выброса левого желудочка – $16 \pm 4,5\%$, давления в легочной артерии – 43 ± 13 мм рт. ст. Катетеризация правых камер сердца выявила увеличение среднего значения легочного сосудистого сопротивления до $3,2 \pm 0,7$ Wood.

Результаты

Интраоперационной и госпитальной смертности не было. Период нахождения в отделении реанимации составил $7,5 \pm 2,5$ сут. Осложненное течение послеоперационного периода наблюдалось у 6 пациентов (30%). В структуре осложнений преобладали тромбоцитопения, острое клеточное отторжение миокарда 2R ст., острая почечная и правожелудочковая недостаточность. У одного пациента на 12-е сутки после трансплантации была произведена шовная анулопластика трикуспидального клапана по Батиста в связи с трикуспидальной недостаточностью 4-й степени.

Гемодинамически значимых реакций отторжения трансплантата выявлено не было. Несмотря на нормальные показатели уровней в крови С-реактивного белка, тропонина, неоптерина, отсутствие специфических антител к HLA донора, реакцию отторжения в течение первого года после трансплантации сердца диагностировали у 13 пациентов (72%). Из них у 4 – клеточное отторжение 2R ст. (22%), у 9 – 1R ст. (50%). В настоящее время под наблюдением находится 17 больных. Один пациент умер через 8 месяцев вследствие острой внебольничной двухсторонней пневмонии. Средний срок наблюдения после трансплантации сердца составляет 8,5 мес., минимальный срок наблюдения – 15 сут, максимальный – 26 мес.

Выводы

1. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией заболеваний сердца.
2. Пересадка сердца связана с высоким риском послеоперационных осложнений, среди которых преобладают тромбоцитопения, отторжение трансплантата, острая почечная и правожелудочковая недостаточность.
3. Эндомиокардиальная биопсия остается стандартным методом диагностики отторжения трансплантата.

ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

*Баутин А.Е., Николаев Г.В., Моисеева О.М., Ермаков П.И.,
Федотов П.А., Сазонова Ю.В., Даценко С.В.*

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург

Цель

Определить влияние диуретической терапии на показатели центральной гемодинамики кандидатов на трансплантацию сердца. Сделать вывод о диагностической ценности теста на обратимость легочной гипертензии, выполненного на фоне гиповолемии.

Материалы и методы

В исследование были включены 32 пациента в возрасте от 19 до 62 лет, являющиеся кандидатами на трансплантацию сердца. Из них 20 – с кардиомиопатией ишемического генеза, 12 – с ДКМП другой этиологии. У всех исследуемых проводилась катетеризация правых камер сердца. После постановки катетера Swan–Ganz в легочную артерию определялось давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и выполнялось измерение показателей центральной гемодинамики.

Результат

У всех пациентов определялось выраженное снижение производительности сердца, сердечный индекс в среднем составил 1,68 л/мин/м². Средний показатель ЛСС в группе был равен 260 дин·с/см⁵. У 20 больных ЛСС было менее 2,5 ед. Вуда, выполнение теста на обратимость легочной гипертензии не требовалось. У 12 пациентов был проведен тест на обратимость, причем в 6 случаях его результаты оказались отрицательными.

Уровень ДЗЛК у большинства больных превышал 15 мм рт. ст. (20 пациентов, 62%), у 5 пациентов (16%) составлял от 10 до 15 мм рт. ст. У 7 исследуемых (22%) ДЗЛК было меньше 10 мм рт. ст., что не соответствовало представлениям о проявлениях выраженной застойной ХСН. Причиной подобных нехарактерных изменений ДЛА была гиповолемия, связанная с достаточно агрессивной терапией диуретиками. Эти пациенты получали комбинацию диуретических препаратов в достаточно высоких дозах (диувер 10 мг, верошпирон 50 мг, гипотиазид 12,5, фуросемид 100 мг).

В доступной литературе не удалось найти данных о возможности оценки ЛСС на фоне подобной гиповолемии. С целью выяснения влияния гиповолемии на ЛСС у двух больных были выполнены повторные катетеризации легочной артерии через двухнедельный период со значительным снижением доз диуретиков. Было обнаружено увеличение ДЗЛК выше 14 мм рт. ст., однако ТПГ и ЛСС значимо не изменялись. Так, у первого больного до снижения дозировки диуретиков ТПГ составлял 14 мм рт. ст., ЛСС – 2,2 ед. Вуда, после ТПГ – 15 мм рт. ст., ЛСС – 2,2 ед. Вуда. У второго пациента до отмены препаратов ТПГ – 11 мм рт. ст., ЛСС – 2,1 ед. Вуда, после ТПГ – 11 мм рт. ст., ЛСС – 2,2 ед. Вуда.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., МIRONKOB Б.Л., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Халилулин Т.А., Гольц А.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Увеличение количества трансплантаций сердца в последние годы обусловлено использованием доноров старшей возрастной группы. Проведение коронарографических исследований донорских сердец после трансплантации сердца расширяет возможности использования пожилых доноров.

Целью данного исследования является оценка результатов коронарографических исследований, проведенных в первый месяц после трансплантации сердца от доноров разных возрастных групп для выявления атеросклероза коронарных артерий донорского сердца и его влияния на ранние и отдаленные результаты трансплантации сердца.

Материалы и методы

В исследование был включен 41 пациент, которому была выполнена трансплантация сердца (средний возраст $55,5 \pm 14,33$ года). Донорами были 32 мужчины (средний возраст $41,75 \pm 7,67$ года, от 18 до 55 лет) и 9 женщин (средний возраст $43,89 \pm 7,98$ года, от 31 до 59 лет). Все потенциальные доноры сердца были обследованы по общему протоколу, включающему в себя исследование ЭКГ, ЭхоКГ, параметры неизвазивной и инвазивной гемодинамики. Пациентам на ранних сроках после трансплантации (в сроки до 30 дней) выполнялась коронарография, позволившая исключить или подтвердить трансмиссию атеросклероза донора к реципиенту и при необходимости выполнить эндоваскулярное вмешательство.

Результаты

У 6 (14,63%) пациентов после трансплантации сердца было выявлено стенотическое поражение коронарных артерий, которое во всех случаях потребовало проведения ангиопластики со стентированием пораженных артерий. Средний возраст донора в группе пациентов с выявленным стенотическим поражением коронарных артерий составил $43,33 \pm 3,72$ года. В группе пациентов с интактными коронарными артериями – $41,89 \pm 8,2$ года ($p = 0,92$). У реципиентов с сердцами от доноров старше 40 лет стенотическое поражение коронарных артерий было выявлено в 4 случаях (13,33%), менее 40 лет – в 2 (18,18%) ($p = 0,65$). Адекватная реваскуляризация миокарда, выполненная по показаниям в ранние сроки после трансплантации, позволила добиться хорошей выживаемости пациентов.

Годичная выживаемость пациентов старше 40 лет составила 83%, что в целом соответствует среднестатистической выживаемости пациентов с пересаженным сердцем (рис.).

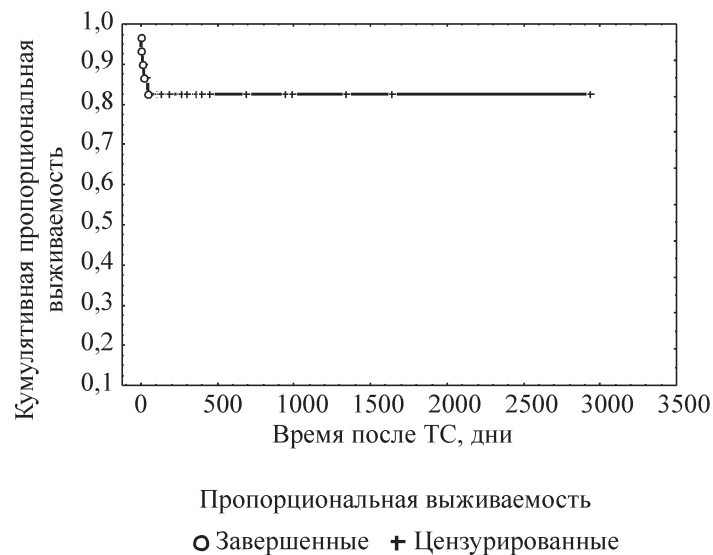


Рис. Кумулятивная выживаемость реципиентов сердца от доноров старше 40 лет

Заключение

Таким образом, выявляемость атеросклероза коронарных артерий у доноров старше 40 лет не высока. Использование доноров старшей возрастной группы не снижает годовую выживаемость при своевременном, раннем, выполнении коронарографии и ангиопластики со стентированием при наличии стенозирования коронарных артерий.

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Сидоренко И.В., Вайханская Т.Г., Юдина О.А., Островский Ю.П.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

Цель данной работы

Изучение морфофункциональных особенностей физиологии трансплантированного сердца (ТС) с использованием ЭхоКГ- и ХМ-ЭКГ-методов.

Материалы и методы

В исследование было включено 37 реципиентов (ОГ) в сроки от 1 до 3 месяцев после трансплантации сердца без признаков реакции отторжения (РО) по данным ЭМБ (средний возраст $44,4 \pm 9,7$ года; 97,3% мужчин). Из исследования были исключены пациенты с плохой визуализацией, РО, фибрилляцией предсердий, ФВЛЖ менее 50%, фракцией изменения площади (ФИП) ПЖ менее 35%. В контрольную группу (КГ) было включено 20 человек, сопоставимых по возрасту и полу с ОГ ($42,4 \pm 5,6$ года, 98% мужчин), без признаков поражения миокарда и коронарных артерий, без клапанной патологии и значимых аритмий. ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ выполнялись за 24 часа до проведения ЭМБ. ЭхоКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (GE, США) с использованием М-, В-, доплер-режимов и оценкой параметров глобальной деформации для ПЖ (GСПЖ) и ЛЖ (GСЛЖ). ХМ-ЭКГ проводилась на аппарате Oxford с оценкой нарушений ритма и проводимости, вариабельности (BCP) и турбулентности сердечного ритма (ТСР).

Результаты

По данным ЭхоКГ в ОГ выявлено увеличение относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ (ОГ: ОТСЛЖ $0,49 \pm 0,10$, КГ: ОТСЛЖ $0,40 \pm 0,07$, $p = 0,000$), снижение глобальной деформации ЛЖ (ОГ: GСЛЖ $16,2 \pm 3,2\%$, КГ: GСЛЖ $20,4 \pm 2,0\%$, $p = 0,000$) при сопоставимой с КГ ФВЛЖ (ОГ: ФВЛЖ $65,9 \pm 8,5\%$, КГ: ФВЛЖ $66,1 \pm 2,2\%$, $p = 0,918$). В ОГ отмечался рестриктивный тип трансмитрального кровотока – увеличение соотношения пиков Е и А (ОГ: Е/А $2,37 \pm 0,74$, КГ: Е/А $1,51 \pm 0,48$, $p = 0,000$), уменьшение времени замедления (ВЗ) пика Е МК (ОГ: ВЗЕ $122,7 \pm 25,8$ мс, КГ: ВЗЕ $154,0 \pm 14,6$ мс, $p = 0,001$) и нормальные значения Е_м латерального (ОГ: Е_м лат $0,13 \pm 0,02$ м/с, КГ: Е_м лат $0,14 \pm 0,02$ м/с). В ОГ были достоверно ниже по сравнению с КГ: ФИППЖ (ОГ: ФИППЖ $45,4 \pm 6,4\%$, КГ: ФИППЖ $50,7 \pm 6,8\%$, $p = 0,005$), систолическая скорость (Vs) движения кольца ТК (ОГ: Vs $0,10 \pm 0,02$ м/с, КГ: Vs $0,16 \pm 0,01$ м/с, $p = 0,000$) и глобальная деформация ПЖ (ОГ: GСПЖ $16,2 \pm 3,2\%$, КГ: GСПЖ $23,7 \pm 3,0\%$, $p = 0,000$). При ХМ-ЭКГ у пациентов ОГ выявлены низкие показатели BCP: SDNN $46,8 \pm 13,4$ мс, SDNNi $12,1 \pm 6,55$ мс, rMSSD $22,9 \pm 14,6$ и патологическая ТСР (ТО $0,66 \pm 0,18$ даже при клинически незначимой желудочковой эктопии), достоверно различные ($p = 0,000$) по сравнению с КГ.

Выводы

При нормальной функции ТС в первые месяцы после трансплантации наблюдается увеличение ОТСЛЖ, рестриктивный тип трансмитрального кровотока, снижение параметров глобальной деформации ПЖ и ЛЖ, закономерно низкая BCP денервированного сердца и патологическая ТСР.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА

*Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Казаков Э.Н., Попцов В.Н.,
Кормер А.Я., Честухин В.В., МIRONKOB Б.Л., Остроумов Е.Н.,
Абрамов В.Ю., Захаревич Н.Ю., Ильинский И.М., Куприянова А.Г.,
Можейко Н.П., Захаревич В.М., Гольц А.М., Халилулин Т.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Показаниями для выполнения ретрансплантации сердца (РеТС) являются первичная дисфункция трансплантата, персистирующее острое отторжение с нарушением насосной функции и васкулопатия трансплантата. Актуальная выживаемость, независимо от показаний к РеТС (по данным ISHLT 2009 на основании анализа 1418 реТС), через 1 год после РеТС составила 68,3%, через 5 лет – 51%, через 10 лет – 33,5%, через 15 лет – 21% в сравнении с соответствующими показателями после первичной ТС (84,1; 71,2; 54,5; 37,3% соответственно).

Цель сообщения

Представить опыт выполнения РеТС в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России.

Клинический материал

Из 261 ТС РеТС выполнена у 4 (1,53%) пациентов. Все пары донор – реципиент идентичны по АВ0.

Больной Д.: первичная ТС выполнена 08.04.1991 (в возрасте 47 лет). Предтрансплантационный диагноз: ишемическая кардиомиопатия. НК 2Б. ФК IV (NYHA). STATUS 2 по UNOS.

Ретрансплантация: 30.11.1995 (через 4 года 8 месяцев после первичной ТС). Предретрансплантационный диагноз: васкулопатия трансплантата. НК 2Б–3. ФК IV (NYHA). STATUS 1B по UNOS.

Исход: смерть на 23-и сутки от гнойного перикардита и СПОН.

Больной Т.: первичная ТС выполнена 18.03.2004 (в возрасте 21 года).

Предтрансплантационный диагноз: ДКМП, относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. НК 3. ФК IV (NYHA). STATUS 1B по UNOS (инотропная поддержка допамином в течение 183 дней).

Посттрансплантационный период осложнился развитием васкулопатии трансплантата 1-го типа со снижением насосной функции сердца, потребовавшей выполнения неоднократных чрескожных коронарных вмешательств, что привело к снижению насосной функции сердца и декомпенсации кровообращения.

Ретрансплантация сердца: 03.10.2009 (через 5 лет 6 месяцев после первичной ТС).

Предретрансплантационный диагноз: васкулопатия трансплантата. Тромбэктомия из ПМЖВ от 14.10.08, стентирование ПМЖВ от 28.05.09, НК 2Б–3, ФК IV (NYHA), артериальная гипертензия 1-й ст., STATUS 1B по UNOS (инотропная поддержка 25 суток), хронический гломерулонефрит (IgA-нефропатия), нарушение пуринового обмена.

Течение постретрансплантационного периода без осложнений.

Исход: жив на 01.05.2012. НК 1. ФК II (NYHA).

Больной Л.: первичная ТС выполнена 15.01.2010 (в возрасте 28 лет).

Предтрансплантационный диагноз: ДКМП. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Функциональная легочная гипертензия. НК 2Б–3. ФК IV (NYHA). STATUS 1B по UNOS (инотропная поддержка).

Первичная ТС осложнилась развитием правожелудочковой дисфункции трансплантата, потребовавшей постановки ПЖО центрифужным насосом «Биопамп», развитием остеомиелита

мечевидного отростка и нижней трети грудины, что потребовало выполнения резекции мечевидного отростка и нижней трети грудины.

Ретрансплантация сердца: 03.06.2010 (через 4 месяца 18 дней после первичной трансплантации сердца). По поводу ХПН была выполнена трансплантация донорской почки (09.07.2010) (через 36 дней после реТС). В дальнейшем в связи с дисфункцией почечного трансплантата была выполнена ретрансплантация донорской почки (08.06.2011) (через 11 месяцев после первичной трансплантации почки). Однако в послеоперационном периоде отмечена дисфункция второго почечного трансплантата, по поводу чего пациент получает программный гемодиализ. Жив на 01.05.2012. НК 1. ФК II (NYHA).

Больной А.: первичная ТС выполнена 09.05.2007 (в возрасте 50 лет).

Предтрансплантационный диагноз: ДКМП, относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. НК 3. ФК IV (NYHA). Мерцательная аритмия (тахиформа). STATUS 2 по UNOS.

Посттрансплантационный период осложнился развитием персистирующего гуморального отторжения с нарушениями гемодинамики и васкулопатии трансплантата 2-го типа, что послужило причиной выполнения ретрансплантации. Перед ретрансплантацией пациент находился на инотропной поддержке, однако в дальнейшем в связи с критическими нарушениями гемодинамики пациенту была установлена система ЭКМО.

Ретрансплантация сердца: 01.01.2012 (4 года 6 месяцев после первичной ТС).

Постретрансплантационный период осложнился развитием первичной дисфункции трансплантата и синдрома полиорганной недостаточности, приведшими к смерти больного на 3-и сутки после реТС.

Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют возможность успешного исхода процедуры РеТС, но, с другой стороны, свидетельствуют о значительных рисках и возможных осложнениях, связанных с выполнением РеТС. Госпитальная летальность при выполнении РеТС, по нашим данным, составила 50%.

НЕСОВМЕСТИМЫЕ ПО АВ0-АНТИГЕНАМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*Сускова В.С., Ермакова Л.П., Куприянова А.Г., Сусков С.И.,
Попцов В.Н., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Саитгареев Р.Ш.,
Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Муминов И.И., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

В настоящее время в ведущих трансплантологических центрах накапливается опыт проведения преднамеренных несовместимых по АВ0-антигенам трансплантаций сердца (ТС) в urgentных ситуациях в связи с дефицитом донорских органов. В данном исследовании приводятся результаты индивидуального клинико-иммунологического анализа первых аналогичных иногруппных ТС, выполненных четверым пациентам по жизненным показаниям в 2009–2011 гг. в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова».

Материал и методы

По вариантам групповой АВ0-несовместимости выделены 2 группы пациентов: **I группа** – рец. Е., 23 г., и рец. Г., 49 л., – группа крови В(III)Rh⁺; доноры – одной группы А(II)Rh⁺. **II5**

группа – рец. М., 31 г., – 0(I)Rh⁺; донор – АВ(IV)Rh⁺ и рец. П., 35 л., – 0(I)Rh⁺, донор – В(III)Rh⁺. **Контроль** – одnogруппные ТС. Предтрансплантационный диагноз: ДКМП (n = 3) и ИБС + ДКМП (n = 1). Протокол исследования включал определение титров анти-А/В-антител; анализ ЭМБ для выявления клеточного и гуморального (AMR) отторжения; иммунологический мониторинг для оценки состояния иммунной системы при иногруппных ТС; многокомпонентную антикризовую терапию (пульс-гормональная терапия, плазмаферез 3–4 сеанса в течение первых 9–10 сут; курс иммуноглобулинов, АТГ, ритуксимаба (анти-CD20) на фоне базовой иммуносупрессии (програф, метилпреднизолон, майфортик). Срок наблюдения от 5 мес. (n = 3) до 2,2 года (n = 1).

Результаты

Состояние иммунной системы до операции соответствовало тяжести основного заболевания и проявлялось общей тенденцией к дисбалансу Т-хелп./Т-килл. и Th1/Th2 иммунного ответа, про-/противовоспалительных цитокинов; индивидуальным характером адаптивно-компенсаторных реакций; степенью воспалительного ответа и органных нарушений в процессе ТС, что определяло тяжесть п/о течения. Несмотря на проводимую подготовку пациентов к иногруппной ТС, превентивную пульс-гормональную супрессию и низкие титры АВ0-АТ (0–1:4), течение раннего п/о периода у всех пациентов осложнялось развитием AMR. У всех больных на 1–7-е сут на фоне адаптационного стресса (> Нф., < Лф., > Мон., развития воспалительного ответа) и сохранения антигенпрезентирующей и антимикробной функции моноцитов/нейтрофилов отмечалось > NK и их CD56⁺-субпопуляций, < IgG и > Th1/T_{reg} с > IL-1β, IFN-α, TNF-α, > HLA-DR⁺-кл. и В-лф. в 2 раза, что характерно для развития гуморального криза отторжения. Признаки AMR, выявленные у всех реципиентов, требовали проведения усиленной антикризовой терапии, приводящей к регрессии AMR и иммунных нарушений. При последующих плановых обследованиях результаты иммунологического мониторинга достоверно не отличались от послеоперационного периода у одnogруппных ТС.

Заключение

Клинико-иммунологический анализ подтвердил возможность успешной АВ0-несовместимой ТС, лучшие результаты которой получены при ТС от А(II)Rh⁺-донора В(III)Rh⁺-пациенту с регрессией AMR уже через 2–3 недели, а также необходимость сопутствующего индивидуального иммунологического мониторинга для контроля за эффективностью иммуносупрессивной терапии и состоятельностью противoinфекционной защиты.

РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н.,
Захаревич В.М., Гольц А.М., Халилулин Т.А., Кормер А.Я.,
Габриэлян Н.И., Абрамова Н.Н., Ильинский И.М.,
Можейко Н.П., Голубицкий В.В., Закирьянов А.Р.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Выявление факторов риска развития и обобщение опыта лечения раневых инфекционных осложнений (РИО) после трансплантации сердца (ТС).

Материал и методы

Проанализирована 261 ОТТС, выполненная в период с 1986-го по 2012 г. У 20 пациентов (7,7%) были выявлены РИО, из них у 6 (2,3%) отмечена поверхностная раневая инфекция, у 14 (5,4%) – глубокая раневая инфекция. Средний возраст пациентов с выявленными раневыми инфекциями составил $42,5 \pm 9,7$ года. Причиной выполнения ТС в 11 (55,0%) случаях явилась ДКМП, в 8 (40,0%) – ИБС и в 1 (5,0%) – ГКМП. Различные методы вспомогательного кровообращения до и/или после ТС были использованы у 8 (40%) из 20 пациентов. Базовая иммуносупрессивная терапия (ИСТ) включала циклоспорин А у 8 (40%) или такролимус у 12 (60%) пациентов в комбинации с азатиоприном или мофетила микофенолатом и метилпреднизолоном.

Результаты

Среди пациентов с глубокой раневой инфекцией у 12 (60,0%) – медиастинит, у 2 (10,0%) – остеомиелит грудины. Среди 8 пациентов, у которых в перитрансплантационном периоде было использовано ВК, глубокая раневая инфекция была выявлена у 6, а поверхностная – у 2. В группе пациентов с глубокой раневой инфекцией частота периоперационного использования различных методов ВК была выше в сравнении с группой поверхностной инфекции (42,9 и 33,3% соответственно). В группе пациентов с глубокой раневой инфекцией частота реторакотомий по поводу кровотечения была выше (28,6%) в сравнении с группой поверхностных раневых инфекций (16,7%). Общая госпитальная летальность от раневых инфекционных осложнений в когорте реципиентов сердца ($n = 261$) составила 3,8%, при этом летальность была обусловлена только глубокой раневой инфекцией (медиастинитом). Летальность в группе пациентов с РИО составила 60% (12 наблюдений), из них 2 случая смерти имели отсроченный характер, но были связаны с последствиями перенесенного медиастинита – констриктивным перикардитом. Схема применяемой иммуносупрессии не оказывала существенного влияния на развитие поверхностных или глубоких РИО. Выживаемость пациентов с остеомиелитом грудины и поверхностной раневой инфекцией не отличалась от таковой в основной группе пациентов.

Заключение

Глубокие РИО являются фактором, негативным образом влияющим на госпитальную летальность реципиентов сердца. Предпосылкой развития глубокой раневой инфекции является периоперационное использование ВК и реторакотомии с целью остановки кровотечения.

ДОСТИЖЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В УЛУЧШЕНИИ 3-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

*Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Попцов В.Н.,
Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Гольц А.М., Муминов И.И., Бурлуцкий Я.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Эволюция препаратов иммуносупрессивной терапии за последние годы привела к уменьшению кардиальных осложнений после трансплантации сердца. Результатом смены схем применяемой иммуносупрессивной терапии должно быть улучшение отдаленных результатов и увеличение длительности жизни пациентов.

Цель исследования

Изучение влияния новых схем иммуносупрессии на отдаленную выживаемость реципиентов сердца.

Материалы и методы

В исследование было включено 172 пациента, выписанных из клиники после трансплантации сердца в период с 1987-го по 2012 гг. Иммуносупрессивная терапия основывалась на применении циклоспорина и азатиоприна у 47, циклоспорина и микофенолата мофетила (ММФ) у 25, и такролимуса и микофенолата мофетила у 100 пациентов. Во всех случаях терапия пациентов после трансплантации сердца была трехкомпонентной и включала в себя метилпреднизолон.

Результаты

Трехлетняя выживаемость пациентов, получавших терапию на основе циклоспорина в сочетании с ММФ или азатиоприном, достоверно не отличалась. Однако наметилась тенденция в улучшении отдаленной трехлетней выживаемости до 68% в группе пациентов, получавших сочетание циклоспорина с ММФ, по сравнению с пациентами, получавшими помимо циклоспорина азатиоприн (трехлетняя выживаемость 57,45%). Полученные результаты, по-видимому, обусловлены более низкой частотой развития острых отторжений в ранние сроки (36,0 против 59,57% соответственно). Наилучшие результаты трехлетней выживаемости 93,66% ($\chi^2 = 13,78$, $p = 0,001$) были отмечены у пациентов, получавших комбинацию из такролимуса и ММФ (с 2006 г. по настоящее время).

Заключение

С каждым годом выживаемость пациентов после трансплантации сердца улучшается. Во многом это обусловлено совершенствованием протоколов применяемой иммуносупрессивной терапии. За прошедшие годы при сравнении используемых нами схем иммуносупрессии наилучшие результаты 3-летней выживаемости были выявлены в группе пациентов, получавших терапию на основе такролимуса. Применение подобных протоколов иммуносупрессии приводит к уменьшению частоты развития осложнений после трансплантации сердца, острого отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца и, как следствие, к заметному увеличению продолжительности жизни пациентов с пересаженным сердцем.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Ермакова Л.П., Сусков С.И., Сускова В.С., Слободяник В.В., Бин Ю.Г.,
Бувина М.Е., Татиевская З.В., Чачикян Л.Р., Шумаков Д.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Оценка иммунореактивности реципиентов после ОТТС по основным звеньям иммунной системы на фоне иммуносупрессивной терапии.

Материал и методы

В обследование включено 15 реципиентов в возрасте 41 (35–50) год после ОТТС до операции, раннем (до 1 мес.) и позднем (до 1 года и более) послеоперационном периоде. Предоперационный диагноз: ДКМП (n = 11) и ИКМП (n = 4), ХСН – 2Б, ФК III–IV. Контрольная группа с ИБС, НК 2Б, ФК III–IV. Протокол исследования включал оценку клеточного и гуморального звена, цитокинового статуса, антимикробного и цитотоксического потенциала на основе современных стандартизированных методов иммунофенотипирования клеточных субпопуляций с использованием МКАТ к дифференцировочным и активационным маркерам методом проточной лазерной цитофлуориметрии, ИФА в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ.

Результаты

В дооперационном периоде у 70% реципиентов были выявлены признаки иммунного воспаления с $> \text{Th1}$ и $\text{IFN-}\gamma$, $>$ экспрессии рецепторов к HLA-DR, соотношения $\text{Th1}/\text{T}_{\text{reg}}$ (2,5; N – 12) и $>$ провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α). В течение 1-го мес. после ОТТС у 30% реципиентов на фоне критического $< \text{T-лф.}$ ($< 1000 \times 10^9$) и $< \text{IgG}$ ($< 6,0$ г/л) выявлялся дисбаланс иммунорегуляции (Т-хелп./Т-килл. $> 3,5$; N – 1–2; $\text{Th1}/\text{T}_{\text{reg}}$ 10–29; N – 12, которое приводило к развитию послеоперационных инфекционных осложнений). У остальных реципиентов преобладала активация Th1 и $> \text{Th1}/\text{T}_{\text{reg}}$ – 16–46 с сохранением признаков иммунного воспаления, подтвержденного повышением IL-1 β , TNF- α , IFN- γ и IL-8, а также сывороточного IgM, $> \text{HLA-DR}^+$ -кл., $> \text{CD4}^+\text{25}^+$ -кл. до 12% и CD25^+ -кл. с рецептором к IL-2, что требовало оценки адекватности иммуносупрессивной терапии. На протяжении 1-го года эти варианты иммунных нарушений чередовались с периодами ремиссии с нормализацией уровня IFN- γ . При сохраняющихся повышенных уровнях IL-1 β , IFN- γ и TNF- α развивалось хроническое течение иммунного воспаления с появлением клеточных маркеров поздней активации Т-лф. (CD71^+ -кл., отражающих степень пролиферации) и предшественников В-лф. (CD10).

Заключение

Выявленные у реципиентов после ОТТС нарушения регуляторной и эффекторной функции иммунитета повышают риск развития сосудистых и инфекционных осложнений, что делает необходимым регулярное проведение иммунологического мониторинга для оценки состояния иммунной системы у реципиентов не только в ранние, но и поздние сроки после пересадки сердца.

ВЛИЯНИЕ ПРОТОКОЛОВ ИММУНОСУПРЕССИИ НА РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я.,
Попцов В.Н., Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Гольц А.М.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Применение иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса по сравнению с циклоспорином приводит к улучшению ранних и отдаленных результатов трансплантации сердца.

Цель исследования

Сравнение эффективности применения двух схем иммуносупрессии у взрослых реципиентов сердца.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ состояния 87 пациентов, оперированных в период с 1999-го по 2011 г. в ФГУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова». У 61 пациента (первая группа) в качестве индукционной терапии применяли анти-CD-25-антитела (20 мг на 0-й и 4-й день после трансплантации). Дальнейшая терапия состояла из комбинации такролимуса, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. Вторая группа состояла из 26 пациентов, получавших трехкомпонентную терапию на основе циклоспорина, микофенолата мофетила и метилпреднизолона. Индукционная терапия проводилась АТГ и азатиоприном.

Результаты

Применение указанной схемы в первой группе позволило добиться значимого снижения риска развития острого отторжения как в ранние, так и в отдаленные сроки. Во второй группе относительный риск развития острого клеточного отторжения составил 2,64 (95% ДИ 1,15; 6,08; $p = 0,02$), а антителообусловленного отторжения – 5,87 (95% ДИ 2,02; 17,02; $p = 0,0006$). Применение протокола иммуносупрессии на основе такролимуса существенно снижает риск развития ЦМВ-инфекции (включая ЦМВ-синдром, энтероколит, пневмонию) по сравнению с первой группой пациентов (RR 0,26 (95% ДИ 0,18; 0,52), $p = 0,001$). Разницы в частоте развития бактериальной инфекции среди этих групп пациентов в посттрансплантационном периоде отмечено не было. Тем не менее выявлялась тенденция к росту частоты бактериальных осложнений у пациентов первой группы.

Заключение

Применение протокола иммуносупрессии, основанного на использовании такролимуса с индукцией анти-CD25-антителами, приводит к снижению рисков развития как клеточного, так и антителообусловленного отторжения, значительному уменьшению риска развития ЦМВ-инфекции в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, получающими иммуносупрессивную терапию на основе циклоспорина.

БОЛЕЗНЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЦИКЛОСПОРИН А И ТАКРОЛИМУС: РОЛЬ РАСТВОРИМОГО ЛИГАНДА CD40 (sCD40L)

*Орлова О.В., Миронков Б.Л., Честухин В.В., Казаков Э.Н.,
Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Шевченко О.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) остается наиболее тяжелым осложнением, ограничивающим отдаленную выживаемость реципиентов после трансплантации сердца (ТС). Цель исследования – изучить прогностическую значимость sCD40L в отношении развития БКАПС у реципиентов сердца, получающих различные ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А (CsA) и такролимус (Tas).

Методы

42 реципиента сердца (37 мужчин и 5 женщин, $42,5 \pm 10,5$ года) обследовали и наблюдали до и в течение 36 месяцев после ТС, выполненной по поводу дилатационной (27 пациентов) или ишемической (15 пациентов) кардиомиопатии. Иммуносупрессия включала стероиды, микофенолата мофетил и CsA (20 пациентов) или Tas (22 пациента). Диагноз БКАПС верифицировали при коронароангиографическом исследовании, острого клеточного и гуморального отторжения – при морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях эндомикардиального биоптата. Уровни sCD40L, ИЛ-6, неоптерина, гомоцистеина измеряли в плазме крови методом ИФА, С-реактивного белка (СРБ) – методом иммунотурбидиметрии с усилением латексом.

Результаты

Предтрансплантационные уровни sCD40L не различались у пациентов, получающих CsA ($2,0 \pm 0,9$ нг/мл) или Tas ($2,2 \pm 1,1$ нг/мл), не были связаны с возрастом, полом пациентов, диагнозом до ТС, не коррелировали с уровнями СРБ, ИЛ-6, неоптерина, гомоцистеина.

В течение 36 месяцев наблюдения БКАПС, а также эпизоды острого клеточного (3А и выше) и гуморального отторжения были чаще диагностированы у пациентов с уровнями sCD40L до ТС выше медианы распределения ($\geq 1,6$ нг/мл), чем у пациентов с уровнями, не превышающими таковой, как у реципиентов, получающих CsA, так и у реципиентов, получающих Tas (91,7 vs 25% и 54,5 vs 9,1%, $p = 0,0096$ и $p = 0,0074$ соответственно).

Реципиенты с предтрансплантационным уровнем sCD40L $\geq 1,6$ нг/мл, получающие как CsA, так и Tas, имели более чем в 3 раза высокий риск развития БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения, чем реципиенты с низкими уровнями sCD40L (относительный риск, RR 3,2; 95% ДИ 1,4–12 и RR 3,8; 95% ДИ 1,1–8,5 соответственно). Следует отметить, что RR развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов, получающих CsA или Tas, с высокими уровнями СРБ (≥ 5 мг/л) до ТС был статистически недостоверным (RR 0,8; 95% ДИ 0,2–2,5 и RR 1,1; 95% ДИ 0,6–4,2 соответственно).

Заключение

Высокий предтрансплантационный уровень sCD40L связан с риском развития БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата сердца как у реципиентов, получающих CsA, так и у реципиентов, получающих Tas.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАЛИЧИЕМ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, КАРТИНОЙ ИММУНОКОМПЛЕКСНОГО ВАСКУЛИТА, ПЕРФУЗИЕЙ И ФУНКЦИЕЙ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Остроумов Е.Н., Войлокова Р.Я., Куприянова А.Г., Мошков М.Е., Муминов И.И., Наумова М.А., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Казаков Э.Н., Саитгареев Р.Ш.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Чтобы оценить влияние вирусной инфекции (ВИ) на состояние перфузии и функции миокарда пересаженного сердца, сравнили результаты биопсии и томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ (ТСсЭКГ) в покое, у 16 больных в 19 исследованиях.

Биопсию (ЭМБ) и ТСсЭКГ проводили, как правило, в один день. ЭМБ оценивали с помощью световой и люминесцентной микроскопии с целью мониторинга клеточного и гуморального отторжения. Признаков клеточного отторжения на момент исследования не отмечено. У одного пациента выявили острое гуморальное отторжение (AMR-1). Ему выполнено три исследования. При коронарографии в проксимальном отделе коронарного русла гемодинамически значимых изменений не выявлено ни в одном случае. Определяли наличие вирусов Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в тканях ЭМБ. В одном случае отмечено появление высокого титра антител к вирусу гепатита С.

	ПЦР+	AMR-1	ИК-васкулит
Нарушения систолического утолщения (score 4DM SPECT)	0,323406	0,490081*	0,070308
Нарушения перфузии (SPS%)	−0,13929	0,257013	0,457636*
Нарушения движения стенки (score QGS)	0,202283	0,489473*	0,16645
Нарушения систолического утолщения (score QGS)	0,193652	0,55501*	0,306697
ФВ ЛЖ (QGS%)	−0,34094	−0,48899*	0,059181
Время конечной систолы (QGS) (в кадрах)	0,446425*	−0,03424	−0,311

Примечание. ИК-васкулит – фиксация полных и неполных иммунных комплексов в стенках интрамуральных артерий, AMR-1 – острое гуморальное отторжение, 4DM SPECT, SPS, QGS – медицинские программы из стандартного пакета обработки изображений ТСсЭКГ, ПЦР+ – геном вируса в биоптате.

* $p < 0,05$ (Spearman)

- Связи между обнаружением ДНК вируса и картиной иммунокомплексного васкулита в тканях ЭМБ пересаженного сердца не выявлено.
- Отмечена прямая связь между наличием ДНК вируса в ЭМБ и удлинением продолжительности систолы, ведущей к укорочению периода диастолы (диастолической дисфункции по типу рестрикции), несмотря на профилактическую противовирусную терапию, проводимую всем пациентам.
- Обнаружена прямая связь между возникновением региональных нарушений перфузии миокарда и наличием иммунокомплексного васкулита в сердечном трансплантате независимо от состояния проксимального отдела коронарного русла.
- Развитие острого гуморального отторжения прямо коррелировало с возникновением региональных нарушений функции и обратно коррелировало с величиной фракции выброса левого желудочка сердца по результатам томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ, выполненной в покое.

БОЛЕЗНЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ПРОГРЕССИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ПЕРФУЗИИ ВЕРХУШКИ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

Остроумов Е.Н., Можейко Н.П., Мошков М.Е., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Ермоленко А.Е., Попцов В.Н., Ильинский И.М., Казаков Э.Н., Саитгареев Р.Ш.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Персистирующее отторжение пересаженного сердца затрудняет диагностику патологии трансплантата.

Перфузионную томосцинтиграфию миокарда, синхронизированную с ЭКГ, выполняли двум больным (рис.) с частыми эпизодами гуморального отторжения (отмечены черными стрелками, направленными вниз). Обоим больным был установлен диагноз болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС). В связи с дисфункцией трансплантата через 5 лет обоим потребовалась ретрансплантация.

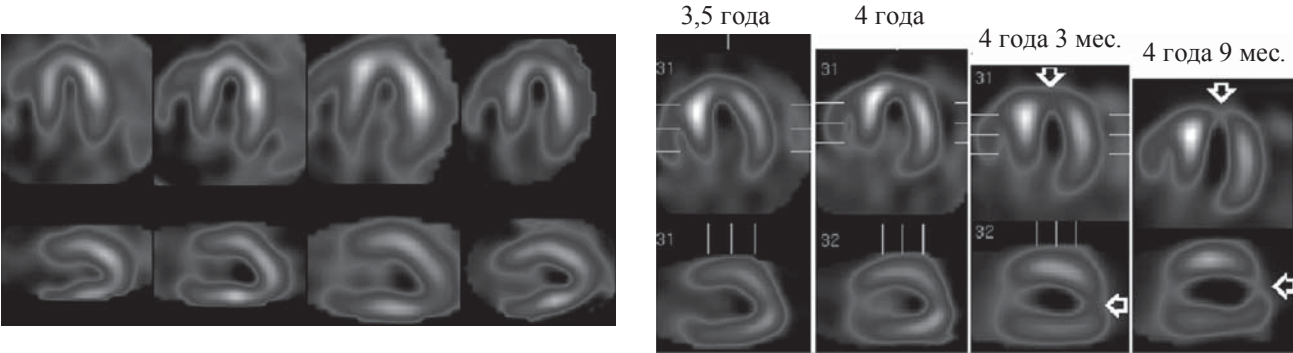
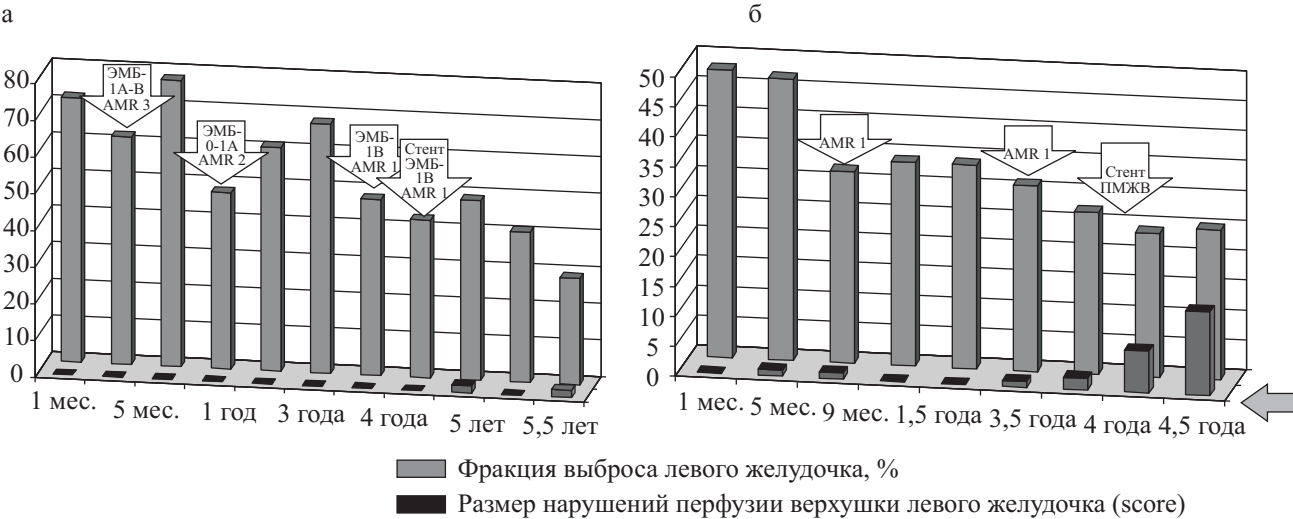


Рис.

При патоморфологическом анализе эксплантированного трансплантата диагноз БКАПС был подтвержден только у больного Б. У больного А подтверждения БКАПС не нашли, но было обнаружено острое отторжение трансплантата. При ретроспективном анализе результа-

тов перфузионной томографии у больного Б, с подтвержденным диагнозом БКАПС в течение последнего полугодия отмечено нарастающее снижение перфузии верхушки левого желудочка сердца (отмечено синей стрелкой на графике и белыми стрелками на срединных трансверсальных и сагиттальных срезах изображений перфузии левого желудочка).

Усугубляющееся снижение перфузии верхушки левого желудочка может быть не только диагностическим, но и прогностическим показателем БКАПС пересаженного сердца.

КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ И ФУНКЦИЯ МИОКАРДА ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

*Честухин В.В.¹, МIRONKов Б.Л.¹, ВАНЮКОВ А.Е.¹, РЯДОВОЙ И.Г.¹,
Остроумов Е.Н.¹, Котина Е.Д.², Шмыров В.А.², Мошков М.Е.¹,
Куприянова А.Г.¹, Казаков Э.Н.¹, Кормер А.Я.¹*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Обследованы 26 пациентов в сроки от одной недели до 15 лет после пересадки сердца с целью выявить признаки васкулопатии трансплантата. Оценивали взаимосвязь коронарного резерва с состоянием перфузии и функции миокарда пересаженного сердца на основании анализа результатов коронарографии (КГ), определения коронарного резерва методом термодилуции и томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ в покое (ТСМ), с использованием отечественной программы обработки КАРФИ. Измерение резерва коронарного кровотока (CFR) выполняли с помощью прибора RADI Analyzer производства фирмы St. Jude Medical (США). Гиперемию индуцировали путем интракоронарного селективного введения 12 мг папаверина в левую коронарную артерию (ЛКА) и 8 мг – в правую коронарную артерию (ПКА).

Эндокардиальную биопсию, коронарографию с определением CFR и ТСМ проводили, как правило, в течение одних суток. Признаков клеточного отторжения на момент исследования не отмечено. У одного больного выявлено гуморальное отторжение AMR-I, потребовавшее коррекции терапии. КГ не выявила изменения эпикардиальных сегментов коронарного русла.

Таблица

Корреляционные коэффициенты между показателями перфузии и функции миокарда и коронарным резервом у 26 больных с пересаженным сердцем

	CFR ЛКА	Апex
CFR ЛКА		–0,393471*
Фракция выброса ЛЖ (%)	0,261466	–0,510463*
Нарушения систолического утолщения передней стенки ЛЖ (%)	–0,48655*	0,591272*
Нарушения перфузии передней стенки ЛЖ (%)	–0,25554	0,547385*
Нарушения движения задней стенки ЛЖ (%)	–0,06608	0,438035*
Нарушения систолического утолщения задней стенки ЛЖ (%)	–0,24418	0,485445*
Нарушения перфузии задней стенки ЛЖ (%)	–0,14595	0,481637*
Стандартное отклонение пика фазовой гистограммы ЛЖ (асинхрония) (в градусах)	–0,0399	0,388824*
Диапазон асинхронии ЛЖ (в градусах)	–0,11851	0,417857*
Апex (score)	–0,39347*	

Примечание. Апex – нарушения перфузии верхушки левого желудочка (ЛЖ).

* p < 0,5 (Spearman)

Не выявлено значимой связи между CFR ПКА и показателями перфузии и функции миокарда левого желудочка пересаженного сердца. Отмечена обратная связь между величиной CFR ЛКА, нарушениями систолического утолщения передней стенки ЛЖ и нарушениями перфузии верхушки ЛЖ пересаженного сердца. Вместе с тем нарушение перфузии верхушки ЛЖ, помимо обратной связи с коронарным резервом ЛКА, сопровождается нарушениями общей и региональной функции ЛЖ и патологической асинхронией миокарда. Полученные данные позволяют полагать, что снижение коронарного резерва отражает состояние микроциркуляторного русла, которое определяет состояние перфузии миокарда и может служить начальным признаком васкулопатии сердечного трансплантата.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Шевченко О.П.¹, Олефиренко Г.А.¹, Орлова О.В.¹,
Кунцевич Н.В.¹, Шевченко А.О.²*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ

В настоящее время трансплантация сердца (ТС) позволяет достичь удовлетворительных долгосрочных результатов выживания пациентов с тяжелой кардиомиопатией различной этиологии. Несмотря на значительные достижения и существенный прогресс в лечении реципиентов сердца, васкулопатия трансплантированного сердца, острое клеточное и гуморальное (антителоопосредованное) отторжение являются главными причинами потери трансплантата на ранних и отдаленных сроках после операции.

Начиная с 1999 г. в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» выполняется программа по выявлению перспективных и достоверных биомаркеров, позволяющих определять риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого и хронического отторжения. В исследование включено 98 реципиентов, которым была выполнена трансплантация сердца в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» за период с 1999-го по 2011 гг. (акад. В.И. Шумаков, проф. Э.Н. Казаков, член-корр. РАМН Д.В. Шумаков, проф. Р.Ш. Саитгареев). 89 мужчин и 9 женщин в возрасте $37 \pm 12,3$ года проспективно наблюдались в течение 1–11 лет ($5,7 \pm 3,9$) после операции, выполненной по поводу дилатационной (56 пациентов) или ишемической (33 пациента) кардиомиопатии. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, циклоспорин А или такролимус и микофенолата мофетил. Анализируемые посттрансплантационные осложнения включали оценку васкулопатии трансплантированного сердца, верифицированной с помощью коронарной ангиографии (проф. В.В. Честухин, проф. Б.Л. Миронков), острое клеточное отторжение (3А и более) и антителоопосредованное отторжение, диагностированные с помощью исследования эндомикардиального биоптата (проф. И.М. Ильинский, проф. А.В. Белецкая, к. м. н. А.Г. Куприянова).

Концентрация биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, СРБ, интерлейкина-6, ИЛ-6), тромбообразования (растворимой формы лиганда CD40, гомоцистеина, аутоантител к кардиолипину), клеточной адгезии (sVCAM-1), активации макрофагов (неоптерин), Т-лимфоцитов (растворимой формы CD30, sCD30), модулятора биодоступности инсулиноподобного фактора роста-1 (ассоциированного с беременностью протеина-А, PAPPA) и неоангиогенеза (плацентарного фактора роста), а также уровни белков плазмы церулоплазмينا и гаптоглобина были измерены с помощью иммуноферментного анализа либо иммунотурбидиметрии в 5375 образцах крови пациентов до и после трансплантации сердца. Унивариантный анализ проводился для оценки каждого маркера как единственного предиктора. Независимые предикторы исходов были определены с помощью мультивариантного Соx-анализа.

В течение всего периода наблюдения эпизоды тяжелого острого клеточного отторжения (14 пациентов, 14,3%, в течение $6,5 \pm 5,2$ месяца после ТС), антителоопосредованного отторжения (17 пациентов, 17,34%, в течение $8,5 \pm 10,6$ месяца после ТС) или васкулопатия трансплантированного сердца (16 пациентов, 16,32%, в течение $36,5 \pm 25,5$ месяца после ТС) были диагностированы у 37 пациентов (37,7%).

Дотрансплантационные факторы

Анализ позволил выделить следующие статистически значимые, определяемые на этапе дотрансплантационного обследования факторы риска развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения: высокий уровень аутоантител к кардиолипину (≥ 23 ЕД/л, RR 2,18; 95% ДИ 1,25–6,14, $p = 0,005$), PAPP-A (≥ 11 мЕд/л, RR 4,27; 95% ДИ 1,61–11,31, $p = 0,0006$), sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл, RR 2,08; 95% ДИ 1,05–4,11, $p = 0,003$) и плацентарного фактора роста (≥ 12 пг/мл, RR 2,43; 95% ДИ 1,09–5,44, $p = 0,02$). Выживаемость без развития указанных учитываемых нежелательных событий была значительно выше у пациентов с низкими дотрансплантационными уровнями аутоантител к кардиолипину, PAPP-A, sCD40L или плацентарного фактора роста по сравнению с пациентами, у которых был высокий уровень вышеперечисленных биомаркеров (log-rank тест $p = 0,01$, $p = 0,0006$, $p = 0,02$, $p = 0,01$ соответственно).

Многофакторный анализ показал, что независимым, статистически значимым фактором риска развития васкулопатии трансплантированного сердца, тяжелых эпизодов острого клеточного или антителоопосредованного отторжения был только уровень PAPP-A (HR 4,2, 95% CI 1,33; 13,24, Chi-square 14,97, $p = 0,002$).

Посттрансплантационные факторы

Активация макрофагов в раннем посттрансплантационном периоде, оцениваемая по уровню неоптерина, явилась фактором, обладающим высокой прогностической значимостью в отношении развития острого клеточного или антителоопосредованного отторжения на ранних сроках и васкулопатии трансплантированного сердца на поздних сроках после операции.

Изменение уровня ряда биомаркеров после трансплантации было связано с неблагоприятным прогнозом отдаленных результатов: обнаружено, что анализ уровней СРБ, аутоантител к кардиолипину, гомоцистеина, PAPP-A, sCD40L, плацентарного фактора роста позволяет выявлять пациентов, у которых выше вероятность развития васкулопатии трансплантированного сердца; кроме того, повышенные уровни PAPP-A и плацентарного фактора роста могут служить индикатором для определения пациентов с высоким риском прогрессирования васкулопатии трансплантированного сердца.

Заключение

Контроль биомаркеров у реципиентов трансплантата сердца наряду и в сочетании с клиническим обследованием, результатами коронароангиографии и эндомиокардиальной биопсии позволяет оценивать у пациентов риск развития васкулопатии трансплантированного сердца, острого клеточного или антителоопосредованного отторжения. Анализ биомаркеров может быть полезным для развития индивидуализированного подхода, определения мишеней патогенетически обоснованной терапии, оценки ее эффективности. Развитие направления, основанного на анализе неинвазивных тестов – биомаркеров, является принципиально важным и перспективным для улучшения ближайших и отдаленных результатов трансплантации сердца.

БОЛЕЗНЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*Казаков Э.Н., Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Честухин В.В.,
Миронков Б.Л., Остроумов Е.Н., Миронков А.Б., Кормер А.А., Попцов В.Н.,
Халилуллин Т.А., Захаревич Н.Ю., Захаревич В.М., Гольц А.М.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца остается главной причиной летальности пациентов с пересаженным сердцем. Несмотря на совершенствования проводимой пост-трансплантационной терапии, заболеваемость по-прежнему характеризуется тяжелым течением и прогрессирующей дисфункцией трансплантата.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 115 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в период с 1990-го по 2009 г. в ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова». После выписки проводились ежегодные коронарографические исследования (всего на разных сроках более 280 коронарограмм). Результаты оценивались по классификации ISHLT от 2010 г. Длительность наблюдения пациентов составила $59,65 \pm 49,13$ мес.

Результаты

Из 115 обследованных пациентов у 76 (66%) отсутствовали признаки болезни коронарных артерий трансплантата (БКАПС) при выполнении коронароангиографического исследования (CAV0 – по ISHLT). У 39 (36%) пациентов в различные сроки после ОТТС была выявлена БКАПС. Умеренная и средняя степени васкулопатии трансплантата, что соответствует CAV1 и CAV2, соответственно были обнаружены у 17 (14,78%) реципиентов, причем в данной группе в сроки до 1 года после ОТТС поражение коронарных артерий не выявлено. У 4 (3,47%) пациентов БКАПС со степенью тяжести CAV1 и CAV2 выявлена с 1-го по 3-й год после ОТТС, также у 12 (10, 43%) пациентов БКАПС той же степени тяжести возникла на сроках свыше 3 лет. Во вторую группу исследуемых реципиентов вошли пациенты с тяжелым поражением коронарных артерий (CAV3 по ISHLT). До года поражение было выявлено у 3 (2,6%) пациентов, у 10 (8,69%) пациентов БКАПС выявлена на сроках 1–3 года и у 4 (3,47%) пациентов – свыше 3 лет.

Средний возраст реципиентов сердца в группах без БКАПС и с CAV1 – 2, CAV – 3 составил $41,85 \pm 12,87$; $36,18 \pm 14,16$ и $33,23 \pm 11,98$ года соответственно. Тяжелое диффузное поражение (CAV3) развивалось у более молодых реципиентов ($p = 0,01$ по Kruskal–Wallis). Медиана трехлетней выживаемости для пациентов с CAV1 – 2 составила 3209 дней, а для пациентов с тяжелым диффузным поражением коронарного русла – 1669 дней ($p = 0,03$ по Gehan's Wilcoxon). Полученные результаты существенно худшей выживаемости в группе пациентов CAV3 по ISHLT, по-видимому, обусловлены невозможностью выполнения реконструктивных вмешательств на коронарных артериях трансплантата на данной стадии. Однако увеличение объема трансплантаций сердца, выполняемых ежегодно, позволяет расширить возможности ретрансплантации сердца пациентам с конечной стадией болезни коронарных артерий пересаженного сердца, тем самым увеличив выживаемость реципиентов при относительно невысокой длительности функциональной активности трансплантата при данной патологии.

Выводы

Болезнь коронарных артерий трансплантата по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин фатальных дисфункций трансплантата и низкой выживаемости реципиентов.

Наиболее тяжелые степени поражения коронарного русла (CAV3 по ISHLT) выявляются на более ранних сроках после ОТТС, а выживаемость данной группы пациентов остается самой низкой. Ретрансплантация сердца при тяжелом поражении коронарного русла может являться единственным путем лечения таких пациентов.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Шевченко О.П.¹, Халилулин Т.А.¹, Шевченко А.О.², Орлова О.В.¹,
Олефиренко Г.А.¹, Казаков Э.Н.¹, Кормер А.Я.¹*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, Москва

Биомаркеры неоангиогенеза (плацентарный фактор роста, PlGF), воспаления и тромбообразования (растворимая форма лиганда CD40, sCD40L), регулятор биодоступности инсулиноподобного фактора роста-1 (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, PAPP-A) эффективны в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца (Apple F.S. и соавт., 2005; Шевченко А.О., 2005), а также у реципиентов аллотрансплантированного сердца (Hognestad A. и соавт., 2004; Шевченко О.П. и соавт., 2008, 2009).

Цель

Провести сравнительный анализ предиктивной способности PAPP-A, sCD40L и PlGF в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после трансплантации сердца (ТС).

Методы

76 пациентов (67 мужчин и 9 женщин, $34,4 \pm 12,3$ года), обследовали и наблюдали в течение 120 месяцев после ТС. Иммуносупрессия включала стероиды, микофенолата мофетил и циклоспорин А или такролимус. Конечными точками исследования были болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), верифицированная при коронароангиографическом исследовании, острое клеточное (степени 3А и выше) и гуморальное отторжение с нарушениями гемодинамики, диагностируемые на основании результатов морфологического и иммуногистохимического исследований эндомикардиального биоптата и клинических данных. Всем реципиентам до ТС в плазме крови измеряли уровни PAPP-A, sCD40L и PlGF методом ИФА.

Результаты

Используя мультивариантный анализ, изучали роль PAPP-A, sCD40L и PlGF в развитии БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения у реципиентов сердечного трансплантата.

В течение 120 месяцев наблюдения (в среднем через $7,5 \pm 10,2$ месяца после ТС) БКАПС, тяжелое острое клеточное и гуморальное отторжение с нарушениями гемодинамики были диагностированы у 24 реципиентов (31,58%) и выявлялись достоверно чаще у реципиентов с дотрансплантационными уровнями PAPP-A, sCD40L и PlGF выше медианы: у 20 (38,5%) реципиентов с уровнем PAPP-A ≥ 11 мМЕ/л (vs 4 реципиентов, 16,6%), у 16 (34%) реципиентов с уровнем sCD40L $\geq 1,6$ нг/мл (vs 8 реципиентов, 27,6%) и у 18 (34,6%) реципиентов с уровнем PlGF ≥ 12 пг/мл (vs 6 реципиентов, 25%). Актуариальная выживаемость без БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения была достоверно выше у реципиентов с низкими дотрансплантационными уровнями PAPP-A, sCD40L или PlGF, чем у реципиентов с высокими уровнями этих биомаркеров (log-rank тест, $p = 0,0006$, $p = 0,02$, $p = 0,01$ соответственно).

Дотрансплантационный уровень PAPP-A ≥ 11 мМЕ/л был связан с наиболее высоким риском развития БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения после ТС (относительный риск, RR 4,27; 95% ДИ 1,61–11,31, $p = 0,0006$; RR 2,08; 95% ДИ 1,05–4,11, $p = 0,003$ и RR 2,43;

95% ДИ 1,09–5,44, $p = 0,02$ для PAPP-A, sCD40L и PlGF соответственно). Регрессионный анализ Кокса выявил, что независимым, статистически значимым фактором риска в отношении развития БКАПС, острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата был только уровень PAPP-A (HR 4,2, 95% ДИ 1,33; 13,24, Chi-square 14,97, $p = 0,02$).

Заключение

Измерение дотрансплантационного уровня PAPP-A может быть полезным для выявления пациентов высокого риска раннего развития БКАПС, тяжелого клеточного и гуморального отторжения с нарушениями гемодинамики после трансплантации сердца.

СОЧЕТАНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВЫСОКОГО УРОВНЯ sCD40L УВЕЛИЧИВАЕТ РИСК КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

*Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В.,
Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Согласно современным представлениям активную роль в иммунопатологии сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца играют биомаркеры, факторы воспаления и тромбообразования. К наиболее важным из них относят продукт тромбоцитарной активации – растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L). Известно, что повышенные уровни sCD40L связаны с риском раннего развития сердечно-сосудистых осложнений: болезни коронарных артерий пересаженного сердца, острого клеточного отторжения трансплантата, тяжелого анти-телообусловленного и острого персистирующего отторжения с нарушениями гемодинамики. Сочетание высоких уровней sCD40L и CMV-инфекции, играющей важную роль в патогенезе васкулопатии трансплантата, может явиться фактором, усугубляющим течение раннего и отдаленного посттрансплантационного периода.

Материалы и методы

Обследовано 64 реципиента сердца, среди них 55 мужчин и 9 женщин в возрасте от 16 до 65 лет ($38,5 \pm 13,7$ года). Максимальная длительность наблюдения пациентов после трансплантации сердца (ТС) в проведенном исследовании составила 11,6 года. Проводили измерение концентрации sCD40L в плазме крови реципиентов, а также уровня С-реактивного белка (hsCRP) высокочувствительным методом и CMV-инфекции. Конечными точками исследования явились: развитие острого клеточного и анти-телообусловленного отторжения в посттрансплантационном периоде, ранняя и отдаленная летальность.

Результаты

Из 64 обследованных после трансплантации сердца реципиентов уровень sCD40L превышал пороговые значения (1,6 нг/мл) у 39,1% (25) больных и в среднем составил $3,9 \pm 3,1$ нг/мл, CMV-инфекция была выявлена у 43,6% (28) пациентов. Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы. Первая группа включала реципиентов с повышенными уровнями sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) и наличием CMV-инфекции ($n = 11$). Вторая группа состояла из пациентов с уровнями sCD40L ниже медианы ($< 1,6$ нг/мл) без CMV-инфекции ($n = 22$). Третья группа – пациенты с наличием одного из двух рассматриваемых факторов риска ($n = 31$). Сочетание повышенных уровней sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл) у пациентов в ранние сроки после трансплантации сердца (до одного года от момента ТС) и выявленной CMV-инфекции негативно сказывается на отдаленном прогнозе реципиентов сердца. Из 64 обследованных у 6 из 11 (54,55%) пациентов с повышенными уровнями sCD40L и наличием CMV-инфекции были отмечены эпизоды острого клеточного отторжения степени 2R и выше по ISHLT. При этом в группе пациентов с уровнями sCD40L, не превышающими 1,6 нг/мл, и без сопутствующей CMV-инфекции (22 из 64 пациентов) тяжелые эпизоды острого клеточного отторжения (2R и выше по ISHLT) были выявлены лишь у 13,63% (3) пациентов. Риск развития подобного осложнения выше в 4 раза по сравнению с пациентами без CMV и с нормальными уровнями sCD40L (менее 1,6 нг/мл) в течение 1 года после ТС (относительный риск 4 (95% ДИ 1,23; 13,04) и 0,25 (95% ДИ 0,08; 0,82)).

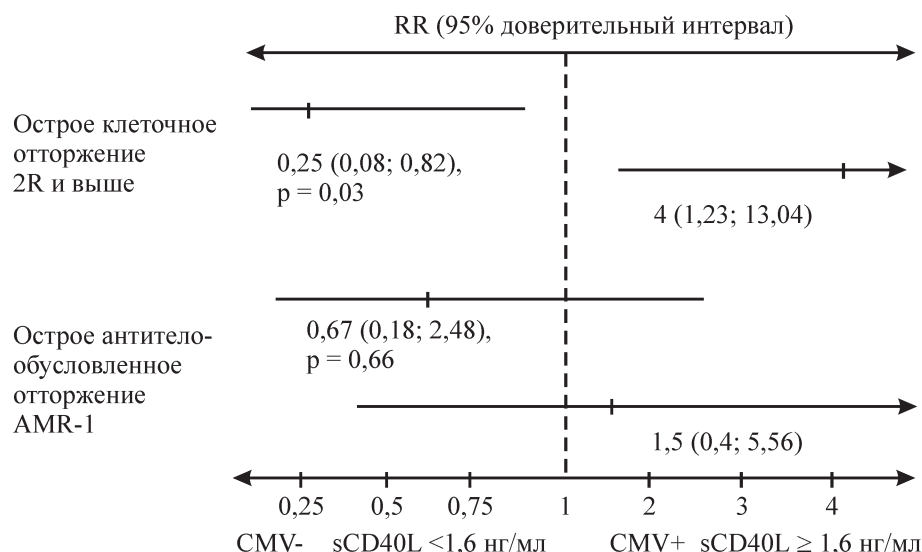


Рис. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения сердца у реципиентов с CMV-инфекцией и повышенным уровнем sCD40L ($\geq 1,6$ нг/мл)

В третьей группе пациентов, с наличием лишь одного из двух исследуемых факторов, высоких рисков развития острого отторжения выявлено не было. Относительный риск развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения для данной группы пациентов оказался незначимым ($p = 0,72$ и $p = 0,74$ соответственно).

Закключение

Сочетание в послеоперационном периоде двух факторов риска – наличия подтвержденной CMV-инфекции и высоких уровней sCD40L – является значимым фактором, значительно ухудшающим отдаленный прогноз и выживаемость реципиентов после трансплантации сердца. Контроль уровня sCD40L и наличия CMV-инфекции позволяет прогнозировать развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений послеоперационного периода.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПЛАЗМЕННЫЙ БЕЛОК А И АНТИТЕЛА К HLA У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Халилулин Т.А., Орлова О.В., Курабекова Р.М., Бугров А.В., Кормер А.Я., Ильинский И.М., Куприянова А.Г., Миронков Б.Л., Шевченко О.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Основными факторами, ограничивающими продолжительность и ухудшающими качество жизни реципиентов сердца, до настоящего времени остаются острое отторжение трансплантата и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), в патогенезе которой существенная роль принадлежит хроническому отторжению трансплантата. Известно, что повышенный уровень ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А), участвующего в регуляции биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1, имеет прогностическое значение при развитии острого коронарного синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Цель

Оценить влияние предсуществующих антител к HLA на предиктивное значение РАРР-А в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца.

Методы

Под наблюдением находилось 46 реципиентов сердца в возрасте $39,3 \pm 7,0$ года, из них 40 мужчин. Пациенты обследовались до и в течение 9 лет после трансплантации сердца. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца верифицировали по результатам коронароангиографии, острое клеточное и гуморальное отторжение – на основании результатов эндомикардиальной биопсии. Наличие антител к HLA и концентрацию РАРР-А определяли с помощью иммуноферментного метода.

Результаты

За время наблюдения сердечно-сосудистые осложнения развились у 20 (43%) реципиентов. У реципиентов с уровнем РАРР-А выше медианы (11 мМЕ/л) риск развития кардиоваскулярных осложнений был в 4 раза выше, чем у пациентов с содержанием РАРР-А ниже медианы (относительный риск, RR 4,1; 95% ДИ 1,18–25,9; $p = 0,02$).

Антитела к HLA I и II классов до трансплантации были обнаружены у 14 пациентов (30%), в том числе у 4 – антитела к HLA I класса, у 4 – антитела к HLA II класса и у 6 больных – антитела к HLA I и II класса. Из 20 реципиентов сердца с сердечно-сосудистыми осложнениями у 13 (65%) были выявлены предсуществующие антитела к HLA, из 26 реципиентов без осложнений предсуществующие антитела к HLA обнаружены только у 1 (4%).

Сочетание повышенного уровня РАРР-А до трансплантации сердца у 12 реципиентов с наличием предсуществующих антител к HLA было связано с более высоким риском осложнений (RR 9,6; 95% ДИ 1,39–66,64; $p = 0,001$).

Заключение

Повышенный уровень РАРР-А до трансплантации сердца связан с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца, наличие предсуществующих антител к HLA увеличивает предиктивное значение этого маркера. Измерение до трансплантации сердца уровня РАРР-А в сочетании с выявлением антител к HLA может быть полезным при прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца.

МАРКЕРЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Олефиренко Г.А., Орлова О.В., Кунцевич Н.В.,
Макарова Л.В., Кормер А.Я., Шевченко О.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), оказывающая негативное влияние на продолжительность и качество жизни реципиентов сердца, развивается не только у пациентов, страдающих атеросклерозом, но и у молодых пациентов с дилатационной кардиомиопатией, у которых отсутствуют факторы риска атеросклероза. Повышенные уровни гомоцистеина (ГЦ), антител к кардиолипину (АКЛ) и растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) признаны в качестве независимых факторов риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и тромботических осложнений.

Цель

Оценить диагностическое и прогностическое значение ГЦ, АКЛ, sCD40L у реципиентов сердца.

Методы

Обследовано 70 реципиентов сердца в возрасте $45,5 \pm 7,5$ года через 1–16 лет после трансплантации сердца, из них 61 мужчина и 9 женщин, а также 46 пациентов, ожидающих трансплантацию, в возрасте $37,5 \pm 9,5$ года, 41 мужчина и 5 женщин. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца диагностировалась на основании результатов коронароангиографического исследования. Уровни ГЦ, АКЛ, sCD40L измеряли с помощью иммуноферментного метода.

Результаты

Средние уровни ГЦ ($20,6 \pm 11,5$ мкмоль/л) и АКЛ ($28,7 \pm 10,7$ Ед/мл) у реципиентов сердца были выше, чем у пациентов, ожидающих трансплантацию ($14,8 \pm 15,3$ мкмоль/л и $23,3 \pm 10,0$ Ед/л соответственно, $p = 0,0016$ и $p = 0,009$). Не было обнаружено различий в среднем содержании sCD40L у пациентов до и после трансплантации ($1,83 \pm 0,75$ и $2,1 \pm 1,1$ нг/мл соответственно). Уровни sCD40L у реципиентов сердца с БКАПС и без таковой ($2,3 \pm 1,2$ и $1,82 \pm 0,98$ нг/мл соответственно) не различались.

У реципиентов с БКАПС были повышены уровни ГЦ в среднем до $22,9 \pm 11,5$ мкмоль/л и АКЛ в среднем до $34,8 \pm 15,5$ Ед/мл (у реципиентов без БКАПС $11,5 \pm 5,0$ мкмоль/л и $15,6 \pm 7,0$ Ед/мл соответственно).

Не обнаружено корреляции уровней ГЦ, АКЛ и sCD40L с полом, возрастом, содержанием в плазме крови холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка, интерлейкина 6, неоптерина и фактора некроза опухоли альфа. Положительно коррелировали уровни ГЦ и АКЛ ($r = 0,65$, $p = 0,0018$), а также sCD40L и ГЦ ($r = 0,55$, $p = 0,0012$).

Сердечно-сосудистые осложнения были выявлены у 52% реципиентов, имевших до трансплантации уровни sCD40L и/или АКЛ выше медианы распределения ($1,6$ нг/мл и 23 Ед/мл соответственно) и только у 9,2% реципиентов, имевших до трансплантации уровни sCD40L и/или АКЛ ниже медианы распределения.

Заключение

У реципиентов сердца гипергомоцистеинемия и повышенные уровни антител к кардиолипину связаны с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца. Повышенные уровни sCD40L и антител к кардиолипину у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, являются факторами риска развития болезни коронарных артерий после трансплантации.

СВЯЗЬ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К КАРДИОЛИПИНУ СО СТЕПЕНЬЮ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СТЕНОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

*Орлова О.В., МIRONKOV Б.Л., Честухин В.В., Халилулин Т.А.,
Макарова Л.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Шевченко О.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Установлено прогностическое значение уровней антител к кардиолипину (АКЛ) в отношении развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) – наиболее частой причины, ограничивающей длительность выживания пациентов после трансплантации сердца. В настоящем исследовании оценивали связь уровней АКЛ, определяемых на этапе дооперационного обследования, с распространенностью стенотического поражения коронарного русла сердечного аллотрансплантата.

Методы

В исследование включено 25 пациентов в возрасте от 18 до 54 лет, из них 20 мужчин и 5 женщин. У всех реципиентов на этапе дотрансплантационного обследования измеряли уровень АКЛ в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Распространенность стенотического поражения сосудов трансплантата оценивали по результатам коронароангиографического исследования, проводимого в различные сроки после ТС. Максимальная длительность наблюдения реципиентов сердца составила 10 лет.

Результаты

У 15 реципиентов сердца за время наблюдения после трансплантации не было выявлено коронароангиографических признаков поражения сосудов трансплантата. Средний уровень АКЛ у этих пациентов на этапе дооперационного обследования составил $18,5 \pm 4,5$ МЕ/мл и ни у одного пациента не превысил верхней границы референтных значений (23 МЕ/мл). У 4 реципиентов с однососудистым поражением коронарных артерий средний уровень АКЛ составил $23,0 \pm 6,6$ МЕ/мл, при этом у всех больных превышал верхнюю границу референтных значений на 10–20%. У 6 реципиентов с многососудистым поражением уровень АКЛ был достоверно выше, чем у реципиентов без признаков БКАПС и реципиентов с однососудистым поражением ($p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно), в среднем составил $38,0 \pm 4,4$ МЕ/мл и у всех реципиентов превышал верхнюю границу референтных значений более чем на 21%.

Заключение

Величина уровня АКЛ в плазме крови пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, связана с распространенностью стенотического поражения коронарного русла трансплантата у реципиентов сердца.

Измерение уровня АКЛ может быть использовано на этапе дооперационного обследования для прогнозирования отдаленных результатов трансплантации сердца и выделения пациентов с высоким риском развития многососудистого поражения коронарного русла после трансплантации сердца.

АКТИВАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КАПИЛЛЯРОВ КАК ОДИН ИЗ ПРИЗНАКОВ ОСТРОГО ГУМОРАЛЬНОГО (АНТИТЕЛООПОСРЕДОВАННОГО) ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Готье С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Лимфа поступает в сердце через лимфатическую параваскулярную сеть крупных кровеносных сосудов, достигает эндокард и покидает орган через лимфатическую сеть эпикарда посредством экстраорганных лимфатических сосудов, проходя через широкую сеть лимфатических капилляров миокарда. Локализованы данные капилляры в интерстициальной ткани сердца в тесном контакте с кровеносными капиллярами. Среди компонентов тканевой жидкости, проникающих в лимфу, имеется множество продуктов тканевого распада. Лимфа реципиента аллотрансплантата сердца обогащена антителами против аллоантигенов донора. Отличие лимфатического капилляра от кровеносного заключается в отсутствии базальной мембраны, а также наличии в цитоплазме эндотелия значительного количества пиноцитозных пузырьков, содержащих ферменты лизосом. Известно, что для здорового сердца присутствие значительного числа фагоцитирующих клеток, маркером которых является CD68 (антитела к содержащему лизосом макросиалину), не характерно. Макрофагальные элементы появляются в сердце при воспалительных процессах, в том числе наличие макрофагов в просвете капилляров миокарда является одним из признаков острого гуморального (антителоопосредованного) отторжения.

В нашей работе по мониторингу отторжения гуморального типа у реципиентов аллотрансплантата сердца маркер CD68 начали использовать с 2008 г. Оценено 50 эндомиокардиальных биоптатов 27 реципиентов, срок выполнения биопсии от 6 дней до 5 лет после трансплантации. Признаки гуморального отторжения оценивали согласно рекомендациям ISHLT, 2005. Клеточное отторжение оценивали по Станфордской классификации 1990 г.

Было выявлено 6 эпизодов гуморального отторжения (AMR-I), клеточная реакция в одном случае оценивалась как 3A, в семи биоптатах соответствовала степени 1B, в остальных не превышала степени 0–1A. При клеточном отторжении реакцию с маркером CD68 отмечали в единичных клетках в зоне инфильтрата. В случаях острого гуморального отторжения, помимо выявления CD68+-клеток в просвете сосудов, нами была отмечена фиксация данных антител в стенках значительного количества капилляров. Наличие реакции с анти-CD68-антителами в стенках капилляров эндокарда (в толще эндокарда, по данным литературы, кровеносные капилляры отсутствуют), а также фиксация в данной локализации анти-D2-40-антител (специфический маркер лимфатических сосудов) дают нам основание предположить, что в случае развития острого гуморального отторжения происходит резкая активация лимфатических капилляров, которую можно выявлять с помощью CD68-антител.

Заключение

При оценке эндомиокардиальной биопсии аллотрансплантата сердца маркер фагоцитирующих элементов CD68 может использоваться с целью выявления активированных лимфатических капилляров. Резкое увеличение числа активированных лимфатических капилляров является дополнительным признаком острого антителоопосредованного отторжения.

АНТИТЕЛООПОСРЕДОВАННОЕ (ГУМОРАЛЬНОЕ) ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА ПРИ АВ0-НЕСОВПАДЕНИИ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М.,
Можейко Н.П., Попцов В.Н., Казаков Э.Н., Шумаков Д.В.,
Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В связи с нехваткой донорских органов в ряде случаев трансплантологам приходится прибегать к пересадке сердца при несовпадении групп крови донора и реципиента. Мировой опыт, относящийся к разнотипным трансплантациям сердца, сравнительно небольшой. Обсуждается проблема развития сверхострого и острого (гуморального и клеточного) отторжения у данных больных, а также недостаточно информации, касающейся длительных наблюдений.

Цель работы

Оценка риска развития отторжения у пациентов с аллотрансплантатом сердца при несовпадении групп крови донора и реципиента.

Материалы и методы

Исследован материал 20 эндомиокардиальных биоптатов аллотрансплантата сердца четверых разнотипных реципиентов (трое мужчин, одна женщина), выполненных с 2010-го по 2012 гг. Признаки гуморального отторжения оценивали согласно рекомендациям ISHLT, 2005. Фиксацию иммуноглобулинов и комплемента выявляли на криостатных срезах методом иммунофлюоресценции. Клеточное отторжение оценивали по Станфордской классификации 1990 г. Первая биопсия была выполнена на 2-й день (1 пациент), на 4-й (2 пациента), на 7-й (1 пациент), далее – согласно протоколу. В одном случае ЭМБ выполнена интраоперационно после включения сердца в кровоток. Различия по группам крови были следующие: донор А (II) – реципиент В (III) – 2 пациента; донор АВ (IV) – реципиент 0 (I) – 1 пациент и донор В (III) – реципиент 0 (I) – 1 пациент. После операции пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Результаты

В данной группе сверхострого отторжения не было ни в одном случае. При исследовании интраоперационного биоптата признаков острого отторжения не отмечали. В дальнейшем максимальная реакция клеточного отторжения соответствовала степени 1А-В (2 биоптата), в остальных 18 не превышала 0–1А. Начиная с первой биопсии, во всех случаях выявляли яркую иммуногистохимическую картину гуморального отторжения. После проведенного лечения (пульсгормональная терапия, антиtimoцитарный глобулин, плазмаферез, ритуксимаб) у всех пациентов гемодинамика была восстановлена, больные чувствовали себя удовлетворительно. Иммуногистохимические признаки отторжения полностью исчезли у реципиентов с группой крови В (III). У реципиентов с группой крови 0 (I), несмотря на проведенную терапию, признаки отторжения сохранялись (за время исследования каждому пациенту выполнено по 6 ЭМБ). У данных реципиентов гуморальный ответ был более выражен по сравнению с В (III): в стенках капилляров отмечали распространенную фиксацию полных иммунных комплексов, содержащих IgG, IgM, C3d, C4d.

Заключение

При разнотипной трансплантации реципиенты находятся в зоне риска в отношении развития острого гуморального отторжения, однако по жизненным показаниям выполнение данных операций возможно. Иммунный ответ у реципиентов с первой группой крови более выражен, чем у реципиентов с третьей группой. У реципиентов с первой группой крови велика вероятность формирования персистирующего гуморального отторжения.

НАРУШЕНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ КАРДИОМИОЦИТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА КАК ПРИЗНАК ХРОНИЧЕСКОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М.,
Можейко Н.П., Саитгареев Р.Ш., Кормер А.Я.,
Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Хроническое отторжение пересаженного сердца относится к основным лимитирующим факторам длительной функции трансплантата, ведущим проявлением которого является болезнь коронарных артерий. Внимание клиницистов сосредоточено на сосудистых нарушениях, однако процесс хронического отторжения также включает в себя повреждения миокарда. До настоящего времени четкая характеристика данной патологии отсутствует. Кроме того, остается открытым вопрос о вкладе острого отторжения в развитие хронического повреждения трансплантата.

Цель

Оценка состояния структурных белков кардиомиоцитов на материале плановых и экстренных эндомиокардиальных биоптатов аллотрансплантата сердца в разные периоды после операции.

Материалы

Методом иммунофлюоресценции исследовали 28 биоптатов (20 пациентов) аллотрансплантата сердца, выполненных с 2008-го по 2011 гг. 14 биоптатов относились к раннему периоду (6–34 дня после операции), 14 – к позднему (2–11 лет после операции). Криостатные срезы обрабатывали антителами к миозину, актину, тропонину I, десмину, винкулину, титину.

Мониторинг гуморального отторжения проводили с 2000 г. Диагноз острого гуморального отторжения в исследуемой группе поставлен четверым пациентам: 2 эпизода в раннем периоде (один случай ускоренного отторжения); 3 – в позднем (один случай персистирующего отторжения). Степень клеточного отторжения оценивали как 0–1A (21 биоптат), 1B (6 биоптатов), 3A (1 биоптат).

Результаты исследования

В раннем послеоперационном периоде серьезных изменений макромолекулярной структуры кардиомиоцитов не выявляли даже в случае острого гуморального либо клеточного отторжения. При ускоренном гуморальном отторжении отмечали резкое нарушение экспрессии тропонина I. Изменения со стороны структурных белков кардиомиоцитов были обнаружены нами в девяти образцах длительно функционирующих трансплантатов. Отмечали отсутствие экспрессии миозина в центре волокна кардиомиоцитов, ослабление экспрессии актина и титина, наличие «desmin-free» участков, усиление экспрессии винкулина в области Z-линий. При этом у семи реципиентов из этих девяти после трансплантации неоднократно регистрировали эпизоды острого гуморального отторжения. Из шести охарактеризованных белков у пациента с персистирующим отторжением были выявлены нарушения экспрессии пяти белков. Данному больному через четыре года после операции потребовалась ретрансплантация сердца.

Заключение

Гуморальное (антителоопосредованное) отторжение трансплантата вносит существенный вклад в развитие процесса хронического отторжения пересаженного сердца, который выражается не только в поражении сосудистого русла, но характеризуется также нарушением макромолекулярной структуры кардиомиоцитов. Изучение состояния структурных белков аллотрансплантата сердца может помочь в понимании роли асимптоматической формы гуморального отторжения.

РОЛЬ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ HLA-АНТИТЕЛ КЛАССА I В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Орлова О.В., Миронков Б.Л., Честухин В.В., Халилулин Т.А., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Стаханова Е.А., Шевченко О.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время активно изучается роль предсуществующих анти-HLA-антител класса I в диагностике посттрансплантационных осложнений у реципиентов солидных органов. Показано их прогностическое значение в отношении неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогнозов у реципиентов сердца, почки и печени.

Цель

Изучить связь между наличием предсуществующих антител против HLA-антигенов и развитием острого и хронического отторжения трансплантата сердца.

Методы

Обследовано 55 реципиентов сердца в возрасте от 18 до 64 ($41,5 \pm 9,5$) лет, 48 мужчин и 7 женщин, до и в течение 3 лет после трансплантации сердца.

У всех реципиентов до трансплантации сердца в плазме крови определяли антитела анти-HLA I методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценку прогностического значения антител анти-HLA I в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (острое клеточное отторжение $>2R$; острое гуморальное отторжение; васкулопатия трансплантата) после трансплантации сердца проводили в подгруппах пациентов с наличием предсуществующих HLA-антител I класса и без таковых.

Результаты

В течение 36 месяцев наблюдения после трансплантации сердца сердечно-сосудистые осложнения развились у 18 из 55 (32,75%) пациентов. У реципиентов с наличием предсуществующих HLA-антител I класса сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации сердца развились у 12 из 25 (48%) реципиентов, в среднем через $6,5 \pm 3$ месяца. У 13 (52%) пациентов сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было. У реципиентов без предсуществующих HLA-антител I класса сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации сердца развились у 6 из 30 (20%) реципиентов, в среднем через $7,5 \pm 6$ месяцев, у 24 (80%) пациентов сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было.

Сравнительный анализ с использованием теста Каплана–Мейера позволил выявить достоверные различия в выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с наличием предсуществующих антител против антигенов HLA I класса и без таковых ($p < 0,05$).

Заключение

Проведенный анализ показывает, что наличие антител анти-HLA I является одним из факторов, предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов аллотрансплантированного сердца. При выявлении у потенциального реципиента на этапе дооперационного обследования антител анти-HLA I необходимо оценивать и учитывать индивидуальную выраженность и взаимное влияние различных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца.

ВЫРАЖЕННОСТЬ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ СВЯЗАНА С ОТДАЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Орлова О.В., Олефиренко Г.А., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Ильинский И.М., Куприянова А.Г., Честухин В.В., МIRONKOB Б.Л., Шевченко О.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Установлено, что степень выраженности активации макрофагов, определяемая по уровню неоптерина (НП) в плазме крови, связана с неблагоприятным ближайшим прогнозом у реципиентов сердца в отношении развития острого отторжения трансплантата (Шевченко О.П. и соавт., 2002; Орлова О.В., 2003; Grebe S.O. и соавт., 2003).

В настоящем исследовании изучали влияние выраженности активации макрофагов и воспаления у реципиентов в раннем периоде после трансплантации сердца (ТС) на отдаленный прогноз.

Методы

33 реципиента сердца в возрасте от 18 до 65 лет ($40,5 \pm 8,5$ года), 28 мужчин и 5 женщин, обследовали и наблюдали в динамике от первых суток до 36 месяцев после ТС.

Всем реципиентам еженедельно, в течение первых трех недель после ТС, в плазме крови измеряли уровни НП – маркера активированных макрофагов – методом иммуноферментного анализа и С-реактивного белка (СРБ) – интегрального маркера воспаления – методом иммунотурбидиметрии с усилением латексом.

Диагноз БКАПС верифицировали при коронароангиографическом исследовании, острого клеточного и гуморального отторжения – при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании эндомикардиального биоптата. Иммуносупрессивная терапия включала кортикостероиды, микофенолата мофетил и циклоспорин А (или такролимус).

Результаты

В течение 36 месяцев наблюдения (в среднем через $10,5 \pm 7,5$ мес.) БКАПС, тяжелое острое клеточное (3А и более) и гуморальное отторжение были диагностированы у 22 реципиентов. У 11 реципиентов в течение всего периода наблюдения осложнений выявлено не было.

Средние уровни НП в раннем периоде после ТС были достоверно выше ($p < 0,05$), а уровни СРБ не отличались у реципиентов с развившимися впоследствии кардиальными осложнениями ($76,7 \pm 86,2$ нмоль/л, n , количество исследований, – 70 и $29,5 \pm 31,6$ мг/л, $n = 97$), чем у реципиентов без таковых ($19,3 \pm 7,3$ нмоль/л, $n = 20$ и $23,2 \pm 20,5$ мг/л, $n = 35$).

Заключение

У реципиентов сердца активация макрофагов в раннем посттрансплантационном периоде, определяемая по уровню НП в плазме крови, но не выраженность воспаления связана с неблагоприятным отдаленным прогнозом в отношении развития БКАПС, тяжелого острого клеточного и гуморального отторжения трансплантата. Результаты настоящего исследования согласуются с полученными ранее данными о влиянии частоты и тяжести эпизодов острого отторжения на развитие васкулопатии трансплантата сердца в отдаленном периоде. Связь активации макрофагов с острым отторжением и васкулопатией трансплантата сердца свидетельствует о вовлеченности этого процесса в патогенез этих осложнений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКОВ И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Халилулин Т.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Методика клинических исследований пациентов после трансплантации сердца определяется большим объемом изучаемых параметров, многолетним анализом исследования, необходимостью оценки рисков развития осложнений и выживаемости реципиента и трансплантата.

Выбор и формулирование оптимальной концепции статистического анализа осложнен наличием многочисленных и разрозненных данных, полученных на протяжении длительного срока наблюдения.

Целью является формирование оптимальной схемы статистического анализа материала у реципиентов сердца, позволяющей облегчить клиническую интерпретацию результатов и оценить вероятность развития нежелательных событий.

Материалы и методы

В исследование включены данные наблюдения за 170 пациентами до и после трансплантации сердца в сроки, достигающие 20 лет.

Анализ проводили с учетом влияния факторов риска на развитие эпизодов острого клеточного и антителообусловленного отторжения, болезни коронарных артерий пересаженного сердца, раннюю и отдаленную летальность.

Пациенты получали индукционную иммуносупрессивную терапию симулектом (120 пациентов), а также азатиоприном и АТГ (50 пациентов). Базовая иммуносупрессивная терапия основывалась на применении циклоспорина и азатиоприна у 45 пациентов, циклоспорина и микофенолата мофетила у 25 пациентов и такролимуса и микофенолата мофетила у 100 пациентов. Во всех случаях терапия пациентов после трансплантации сердца была трехкомпонентной и включала в себя метилпреднизолон.

Результаты

Основой методов стратификации ранних и отдаленных осложнений является оценка рисков и шансов их развития, позволяющая наглядно продемонстрировать степень и выраженность оказываемых влияний.

Нами была выявлена зависимость частоты развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения в течение первого года после трансплантации сердца от проводимой иммуносупрессивной терапии такролимусом либо циклоспорином.

Используемая методика является универсальной и позволяет добиться адекватного формирования прогнозов в отношении развития отторжения трансплантата в условиях применяемой иммуносупрессии.

Широкое распространение в клинической практике получило применение методов оценки актуальной выживаемости, позволяющих наглядно прогнозировать функцию трансплантата и выживаемость реципиентов после операции. Сравнение различных схем иммуносупрессии позволило выявить наилучшие результаты трехлетней выживаемости у пациентов, получавших комбинацию из такролимуса и ММФ, по сравнению с пациентами, получавшими иммуносупрессивную терапию на основе циклоспорина и ММФ. Трехлетняя выживаемость среди этой группы пациентов составила 93,66% ($\chi^2 = 13,78$, $p = 0,001$).

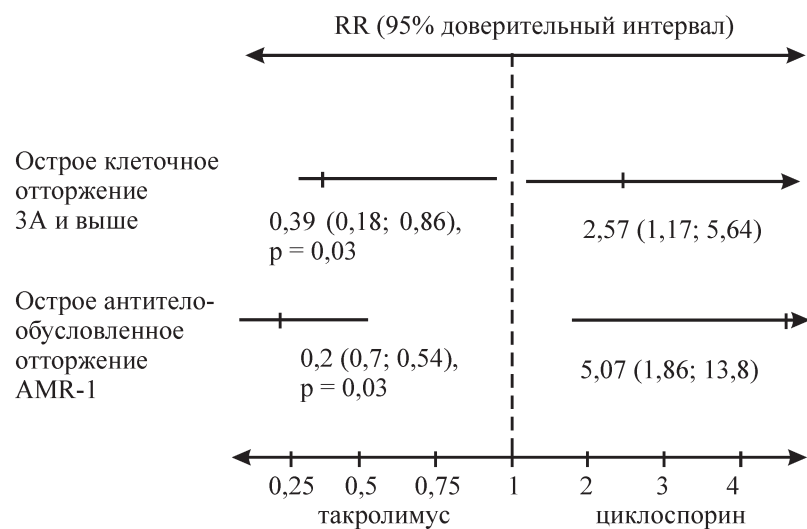


Рис. Относительный риск (RR) развития острого отторжения в течение первого года в зависимости от базисной иммуносупрессивной терапии

Применение методики оценки выживаемости Каплана–Мейера оправдано и широко введено в практику клинических исследований не только для ретроспективной оценки ранней (годовой, трехлетней) и отдаленной выживаемости, но и в аспекте сравнения результативности иммуносупрессивной терапии, оценки групп пациентов с различными действующими факторами риска.

Анализ многочисленных и разрозненных данных приводит к выявлению действующих одновременно многих факторов риска. Нами разработана и применяется модель развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца, построенная на основе многофакторного анализа.

Таблица

Факторы, влияющие на развитие БКА трансплантата (регрессионная модель Кокса)

Фактор риска	RR (95% ДИ)	ODDS ratio (95% ДИ)	Beta	Standard	p
Возраст донора старше 35 лет	1,73 (1,12; 2,67)	3,9 (1,09; 13,93)	0,054	0,024	0,026
Эпизоды ОКО 3а и выше по ISHLT (тяжелые)	1,89 (1,15; 3,1)	4,02 (1,37; 11,76)	0,026	0,011	0,039
CMV реципиента после ТС	2,64 (1,09; 6,41)	5,35 (1,5; 19,1)	0,188	0,054	0,008

В подобных случаях оправдано применение многофакторного анализа, основной целью которого является получение набора факторов риска, которые достоверно связаны с результатом. В идеале эти факторы риска позволяют прогнозировать исход будущих пациентов и приводят к более ясному пониманию причинно-следственных связей развития ранней и отдаленной патологии.

Заключение

Представленные комбинации из методов многофакторного анализа и оценки выживаемости реципиентов достаточно полно описывают модели формирования ранних и отдаленных осложнений и позволяют получить клинически приемлемый для интерпретации результат.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Барбухатти К.О.², Космачева Е.Д.¹, Кижватова Н.В.², Гордеева Е.В.², Круберг Л.К.¹, Александрова Е.Д.¹, Позднякова О.А.¹, Рафф С.А.², Бахчоян М.Р.²

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского», Краснодар

² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Краснодар

В течение 2 лет в Краевой клинической больнице № 1 г. Краснодара было выполнено 67 ортотопических трансплантаций сердца (ТС) у больных с терминальной сердечной недостаточностью (СН). 32 (47,7%) пациента страдали дилатационной кардиомиопатией, 32 (47,7%) – ишемической кардиомиопатией (ИКМП), 1 пациент – ИКМП в сочетании с инфекционным эндокардитом, 1 пациентка – неклассифицируемой кардиомиопатией, 1 – хронической ревматической болезнью сердца. Мужчин было 54, женщин 13, возраст от 21 до 65 лет (49 ± 10 лет). Показанием для выполнения ТС являлась терминальная стадия застойной СН, резистентная к медикаментозной терапии. Одному пациенту в связи с крайне тяжелой СН проводилось вспомогательное кровообращение – обход левого желудочка, 1 больному – экстракорпоральная оксигенация. ТС выполнялась по бикавальной методике. Иммуносупрессивная терапия проводилась по стандартным протоколам. Степень острого клеточного и гуморального отторжения определяли при гистологическом и иммуноморфологическом исследовании биоптатов миокарда правого желудочка.

В течение раннего послеоперационного периода в структуре осложнений доминировали пневмонии (П) (13 человек, 19%), на протяжении последующих 3 месяцев после ТС частота развития П оставалась высокой – 16 (25,8%) случаев, при этом в 7 (43%) был выделен *Pneumocystis carinii*. С 4-го по 12-й месяц П заболели 5 (7%) человек, на втором году наблюдения случаев П не было. У 7 (10%) пациентов развилась реакция отторжения (у 5 – гуморального и 2 – клеточного), потребовавшая пульс-терапии кортикостероидами и/или процедуры плазмофильтрации. У 7 (10%) реципиентов послеоперационный период осложнился развитием стероидного сахарного диабета, у 3 – пароксизмальной фибрилляцией предсердий, у 1 – транзитной АВ-блокадой, потребовавшей временной ЭКС, у 4 – ОНМК (у 2 – ишемический инсульт, у 1 – геморрагический инсульт, у 1 – ТИА), у 3 – ОПН, у 2 – постперикардотомным синдромом, у 1 – констриктивным перикардитом, у 1 – инфарктом миокарда. По результатам КАГ, выполненной через 12 месяцев, у 3 из 26 пациентов (11%) обнаружена болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

За время наблюдения умерли 8 реципиентов (11,94%). Причины смерти: у 3 – гнойно-септические осложнения, у 1 – ТЭЛА, у 1 – острый панкреонекроз, у 1 – криз отторжения трансплантата, развившийся при самостоятельном нарушении режима иммуносупрессивной терапии, у 1 – нарушения ритма сердца, одна пациентка умерла дома на фоне отказа от терапии.

Таким образом, пациенты, перенесшие ТС, нуждаются в пристальном наблюдении в связи с развитием осложнений. Специализированный многопрофильный стационар обеспечивает преимущество ведения данной группы больных и низкую летальность.

**5. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ
И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ**

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ СЕРДЦА ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Чернявский А.М., Доронин Д.В., Караськов А.М.

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, Новосибирск

Цель

Проанализировать пятилетние результаты применения имплантируемых систем механической поддержки сердца INCOR и EXCOR у больных с терминальной сердечной недостаточностью.

Материал и методы

За период с ноября 2006 г. по настоящее время в ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» системы механической поддержки сердца INCOR и EXCOR были применены у 16 больных (14 мужчин и 2 женщины) с тяжелой застойной сердечной недостаточностью ФК IV по NYHA, рефрактерной к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 13 случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 3 случаях – тяжелая постинфарктная сердечная недостаточность. Средний возраст пациентов составил 35 ± 12 лет. Все больные имели выраженную дилатацию левых отделов сердца: КДО ЛЖ 287 ± 54 мл; КСО 217 ± 47 мл; ФВ ЛЖ $16 \pm 6\%$. В большинстве случаев показанием для механической поддержки сердца было создание моста к трансплантации сердца. Бивентрикулярные обходы сердца (система EXCOR) применялись в 5 случаях. Основным показанием для их использования было наличие тяжелой систолической дисфункции правого желудочка (ФВПЖ $<30\%$). При сохранной систолической функции правого желудочка (ФВПЖ $>35\%$) применялись обходы левого желудочка (INCOR). Имплантации систем INCOR выполнялись по общепринятой методике с проведением приводящей канюли через верхушку левого желудочка и вшиванием отводящей канюли в восходящий отдел аорты. Производительность системы составила $4 \pm 0,5$ л/мин. Имплантации систем EXCOR выполнялись в бивентрикулярном варианте с проведением приводящих канюль через верхушку левого желудочка и правое предсердие, а отводящих – соответственно через аорту и легочную артерию. Насосы работали в синхронном режиме с объемом кровотока согласно расчетному.

Результаты

Уже в раннем послеоперационном периоде отмечалось уменьшение объема полостей сердца: КДО ЛЖ до 179 ± 87 мл; КСО ЛЖ до 143 ± 85 мл, улучшение систолической функции правого желудочка – ФВ ПЖ до $46 \pm 8\%$, отмечался регресс проявлений сердечной недостаточности, нормализация биохимических показателей. Продолжительность непрерывной работы систем механической поддержки сердца у наблюдаемых больных составила от 60 суток до 2 лет. 5 больным (30%) выполнена успешная ортотопическая трансплантация. Трое больных до настоящего времени находятся на механической поддержке. Остальные погибли от различных осложнений: 4 – от тяжелых ОНМК по тромбоэмболическому типу, 1 больной – вследствие прогрессирующей правожелудочковой недостаточности, а 1 пациент погиб от тяжелого кровотечения в п/о периоде.

Выводы

Применение в клинической практике систем механической поддержки сердца является единственным эффективным методом лечения больных с терминальной ХСН, который позволяет достигнуть выраженного регресса проявлений сердечной недостаточности и дожидаться выполнения успешной трансплантации сердца.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ EXCOR В ФГБУ «ФЦСКЭ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»

*Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Степанов С.С., Шемакин С.Ю.,
Сухова И.В., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Малая Е.Я.,
Успенский В.Е., Сазонова Ю.В., Паскарь Н.С.*

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»,
Санкт-Петербург

Цель

Проанализировать первый опыт использования системы экстракорпоральной бивентрикулярной механической поддержки кровообращения EXCOR в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Материал и методы

С сентября 2011-го по май 2012 гг. система бивентрикулярной поддержки кровообращения EXCOR была имплантирована 4 пациентам с дилатационной кардиомиопатией (мужчины в возрасте от 18 до 32 лет). Все больные находились в активном листе ожидания трансплантации сердца (UNOS IB). Состояние больных было крайне тяжелым. Показаниями к имплантации EXCOR были прогрессирование ХСН (IV ФК), полиорганная недостаточность (ПОН), выраженная гипотония (систолическое АД менее 100 мм Hg), несмотря на комбинированную инотропную терапию. Один пациент перенес реанимационные мероприятия и был в критическом состоянии на ИВЛ.

Результаты

Время наблюдения пациентов после имплантации EXCOR составило от 10 до 180 дней. Операция выполнялась по стандартной методике. Время ЭКК было от 115 до 166 мин, продолжительность операции – от 195 до 300 мин. Ближайший послеоперационный период протекал тяжело у всех пациентов. Трое пациентов были экстубированы на 2-е сут после имплантации системы. Всем пациентам потребовалось проведение сеансов ультрагемофильтрации. Минимальный период нахождения в РО составил 10 сут, максимальный – 62 сут. Наиболее тяжелое течение после постановки системы EXCOR имело место у больного с исходным крайне неблагоприятным прогнозом, обусловленным наличием до операции сепсиса и анасарки. Стабилизация состояния с помощью системы EXCOR наступила в различные сроки у всех пациентов, что позволило достичь полной отмены инотропной поддержки и хорошей реабилитации. Трое пациентов в удовлетворительном состоянии были поставлены в активный лист ожидания трансплантации, двое из них успешно перенесли пересадку сердца и были выписаны из клиники. Особенностью трансплантации сердца у них был выраженный спаечный процесс в полости перикарда. Один пациент находится в листе ожидания. Один больной, недавно перенесший имплантацию системы EXCOR, готовится к переводу в кардиологическое отделение.

Выводы

Имплантация системы EXCOR является единственным лечебным методом, позволяющим сохранить жизнь пациентам с терминальной хронической сердечной недостаточностью и развитием полиорганной недостаточности. Тяжесть послеоперационного периода после постановки EXCOR не связана с характером операции, а является следствием исходной тяжести состояния больных. Трансплантация сердца после имплантации EXCOR должна проводиться только после полной стабилизации состояния больных.

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА BERLIN HEART EXCOR У ПАЦИЕНТА С ИЗОЛИРОВАННОЙ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Мерзляков В.Ю., Лобачева Г.В., Колоскова Н.Н., Ахтямов Р.Р., Махалин М.В.

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН, Москва

Механическая поддержка кровообращения при помощи различных вспомогательных систем кровообращения (ВК) является принятым во всем мире методом лечения пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности (СН), рефрактерной к медикаментозной терапии. Сегодня в мире широко используются системы вспомогательного кровообращения у пациентов с левожелудочковой и бивентрикулярной сердечной недостаточностью, однако данные об изолированном применении правого желудочка сердца ограничены.

Цель исследования

Продemonстрировать первый в России успешный опыт применения изолированного правого желудочка сердца системы типа EXCOR Berlin Heart у пациента с изолированной правожелудочковой сердечной недостаточностью.

Материалы и методы

Пациент Д., 23 года, поступил в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с изолированной правожелудочковой сердечной недостаточностью IV NYHA. После проведенного комплексного обследования, включавшего в себя доплеровское исследование, магниторезонансную компьютерную томографию, биопсию миокарда, был поставлен диагноз аритмогенной дисплазии правого желудочка. С учетом неэффективности проводимой медикаментозной терапии пациенту в качестве моста к последующей трансплантации сердца был имплантирован искусственный правый желудочек типа EXCOR Berlin Heart.

Результаты

Длительность пребывания на системе ВК в среднем составила 65 суток. На 65-е сутки пациенту выполнена успешная ортотопическая трансплантация сердца по Шамфею.

Заключение

Использование системы ВК у больного с терминальной стадией СН явилось эффективной тактикой лечения, позволяющей пациенту дожидаться операции ТС. У больного на протяжении всего ожидания трансплантации сердца сохранялось относительно высокое качество жизни при отсутствии таких осложнений, как инфекция, кровотечение и тромбоэмболии.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ФГБУ «ФНЦТИО ИМ. АКАД. В.И. ШУМАКОВА» У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

Иванов А.С., Родионов А.С., Лебедева А.В., Гламзда С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время четко прослеживается тенденция к увеличению количества эндоваскулярных вмешательств при коррекции врожденных пороков сердца и магистральных сосудов (ВПС). Расширяются показания к выбору эндоваскулярного способа коррекции и спектр врожденных пороков, при которых возможна данная методика оперативного вмешательства. Это связано как с совершенствованием материально-технической базы, так и накоплением опыта выполнения эндоваскулярных операций. В ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» в 2009 г. организовано отделение хирургии врожденных пороков сердца, эндоваскулярные вмешательства выполняются с 2011 г.

Цель исследования

Обобщение первых результатов эндоваскулярных вмешательств при ВПС, выполненных в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период 2011–2012 гг.

Материалы и методы

За указанный период эндоваскулярные вмешательства при врожденных пороках были выполнены у 53 пациентов (22 мужчины и 31 женщина), возраст пациентов колебался от 2 до 55 лет. Эндоваскулярная окклюзия ОАП была выполнена у 42 пациентов (Amplazer ADO-I – 2, ADO-II – 16, Heart PDA occlude – 1, Flipper – 24). Баллонная дилатация коарктации аорты выполнена у 5 пациентов. Баллонная дилатация ИСЛА была выполнена у 6 пациентов.

Результаты

Успешное закрытие ОАП с первой попытки выполнено у 41 пациента. У одного пациента 2 лет ОАП был закрыт со второй попытки. После установки окклюдера Amplazer ADO-II 06-06, из-за неудовлетворительного положения аортального диска окклюдера, последний был удален и проток успешно закрыт спиралью Flipper. Осложнения наблюдались у одного больного. После установки окклюдера Amplazer ADO-II 06-06 у пациентки 4 лет с ОАП имела место частичная дислокация окклюдера в аорту с формированием ятрогенного коарктационного синдрома, что потребовало экстренного оперативного вмешательства – вскрытия просвета аорты в условиях артериального обхода «левое предсердие – нисходящая аорта» с последующим извлечением окклюдера и открытой перевязкой ОАП.

После выполнения БДКА ГСД снизился (в среднем) в области коарктации с 54,8 до 19,2 мм рт. ст. Осложнений отмечено не было.

После выполнения БД ИСЛА ГСД снизился (в среднем) в области клапана легочной артерии с 33,6 до 20,6 мм рт. ст. Осложнений не было.

Выводы

Первый опыт выполнения эндоваскулярных вмешательств при коррекции врожденных пороков сердца и магистральных сосудов свидетельствует о высокой эффективности и относительной безопасности метода. Процент нелетальных осложнений составил 1,9.

ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРУДИНО-ХРЯЩЕВОГО ОТДЕЛА ГРУДНОЙ СТЕНКИ ПРИ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Дыдыкин С.С.¹, Кузьмичев В.А.², Николаев А.В.¹,
Мазурин В.С.², Богоявленская Т.А.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные внедрению миниинвазивных доступов в сердечно-сосудистой хирургии. Для правильного выбора оперативного доступа при торакоскопических операциях в первую очередь следует руководствоваться анатомическим положением органа (принимая во внимание конституциональный тип телосложения), учитывая степень травматичности вмешательства и возможности «оперативного простора» в ране. До конца не изучены особенности взаимоотношений нервных и сосудистых анатомических элементов грудной полости, что является причиной того, что видеоторакоскопические вмешательства сопровождаются нередкими интра- и послеоперационными осложнениями, в том числе и летальными последствиями.

Левая и правая внутренние грудные артерии вступают в грудную полость позади подключичных вен через *apertura thoracica superior*. Внутренние грудные артерии спускаются вниз вдоль краев грудины по задней поверхности хрящей I–VII ребер. Со стороны плевральной полости их прикрывают париетальная плевро и внутригрудная фасция. Проекцию внутренних грудных сосудов на практике можно упрощенно представить как линию, идущую от грудино-ключичного сустава к точке на реберной дуге на 4 см латеральнее мечевидного отростка.

Начиная с V ребра и ниже внутренние грудные сосуды со стороны плевральной полости прикрыты также плотными сухожильными волокнами поперечной мышцы груди. Расстояние между артерией и краем грудины зависело от типа телосложения.

При брахиморфном типе телосложения расстояние от ВГА до края грудины было больше, чем при мезоморфном и долихоморфном типах. Данное расстояние увеличивалось в каудальном направлении на уровне I–V ребер. Ниже уровня V ребра данное расстояние снова уменьшалось до места пересечения сосудами края реберной дуги.

На уровне каждого межреберья от внутренних грудных артерий отходили по 1–2 передних межреберных артерии. Передние перфорирующие ветви внутренней грудной артерии отходили во II–VI межреберных промежутках и проникали сквозь три слоя межреберных мышц. Другие ветви ВГА, участвующие в кровоснабжении средостения, перикарда, отходили в сагиттальной плоскости вдоль медиастинальных плевральных листков. Наиболее крупная ветвь (*a. pericardiacophrenica*) сопровождала диафрагмальный нерв. Деление на конечные ветви внутренних грудных артерий происходило в большинстве случаев на уровне VI межреберья. Все крупные медиастинальные ветви внутренних грудных артерий отходили в большинстве наблюдений выше уровня V ребра.

Внутренние грудные вены, по нашим данным, в количестве 2 (слева – 77,6%, справа – 74,3%), реже – 3 (слева – 22,4%, справа – 25,7%) сопровождали одноименные артерии, располагаясь по обе стороны от них, внутренние грудные вены сливаются в одну на уровне III–IV ребра. Выше места слияния вены идут медиальнее внутренних грудных артерий. Правая внутренняя грудная вена впадала во всех случаях в правую подключичную вену, левая внутренняя грудная вена чаще впадала в левую плечеголовную вену, обычно перед местом впадения сливаясь с левой перикардально-диафрагмальной веной.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕВРИЗМ АОРТЫ

Журавлева А.В.¹, Рябоштанова Е.И.^{1, 2}, Можейко Н.П.², Швеиц Н.А.¹

¹ ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Аневризмы аорты (АА) в прогностическом плане представляют непосредственную угрозу для жизни больного. В России частота АА, по данным вскрытий, составляет 0,16–1,2% и растет с возрастом. Так, среди умерших в возрасте до 50 и после 70 лет она повышается с 6 до 12%. Летальность при разрыве АА остается чрезвычайно высокой. В Москве аневризмы аорты с разрывом стали причиной смерти 135 больных в 2010 г. и 84 – в 2011 г. (0,2 от общего числа умерших).

Целью исследования явилось изучение частоты, этиологических и морфологических особенностей АА на биопсийном и секционном материале.

Изучены 222 аутопсии умерших с АА в городском многопрофильном скорпомощном стационаре за 7 лет (2002–2009 гг.), а также операционный материал от 215 больных, оперированных по поводу АА в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России за 17 лет (1994–2011 гг.).

Исследование показало, что на аутопсийном материале частота АА составила 0,7%, из них в 0,4% наблюдений они явились основным заболеванием – первоначальной причиной смерти (АА с разрывом), а в 0,3% случаев были отнесены к сопутствующим заболеваниям (без разрыва). За период времени с 2002 по 2009 гг. отмечена тенденция к снижению частоты АА с 0,7 до 0,5%.

АА у мужчин встретились в 62,9% наблюдений, преимущественно в возрасте 60–69 лет, у женщин – в 37,1%, в 70–79 лет. В возрастной группе от 80 до 89 лет зависимость частоты АА от пола значительно уменьшалась и после 90 лет была статистически недостоверна. У мужчин в 85% наблюдений АА локализовались в брюшном отделе аорты, в 15% – в грудном, у женщин – 65% в брюшном и 35% в грудном. Расслоение АА у мужчин выявлено в 50% случаев, у женщин – в 75% случаев.

Осложнения АА также имели гендерные особенности: пристеночные тромбы в области АА у мужчин выявлены в 23% случаев, у женщин – в 45%. АА у женщин в грудном отделе в 100% случаев осложнялись разрывами, в брюшном – только в 46,1%, у мужчин эти показатели составили соответственно 75 и 55%.

При изучении аутопсийного материала выявлено, что атеросклеротические АА составили 48,4%, АА, развившиеся на фоне мезенхимальной дисплазии – 9,7% и ревматического процесса – 3,2% наблюдений. У 38,7% умерших этиология АА осталась неясной.

В операционном материале атеросклеротические АА составили 26,7%, АА с признаками мезенхимальной дисплазии – 70% (в 1,5 раза больше, чем на аутопсиях) и сифилитический мезоартрит с развитием АА – 3,3% наблюдений.

Таким образом, АА представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различными этиологией и морфогенезом. Атеросклеротическое поражение аорты при АА часто является вторичным и присоединяется к первичному поражению соединительной ткани при мезенхимальных дисплазиях.

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭКМО У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Сускова В.С., Попцов В.Н., Сусков С.И.,
Ермакова Л.П., Шумаков Д.В., Воронина И.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Положительный эффект подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) показан при лечении многих патологических состояний, опосредованных развитием трудно корригируемой гипоксемии с преобладанием дыхательной (ДН) и/или сердечной недостаточности (СН). В настоящем исследовании проведено изучение состояния иммунной системы у кардиохирургических больных с острой дыхательной и сердечной недостаточностью при включении ЭКМО в комплексную интенсивную терапию для возможности коррекции иммунных нарушений.

Материал и методы

Показанием для подключения ЭКМО явилась тяжелая потенциально обратимая нарастающая острая ДН с нарастающим некорригируемым снижением PaO_2 , увеличением $PaCO_2$ с усугублением метаболического и дыхательного ацидоза и/или СН у 20 больных с прогрессирующей ПОН, находящихся на комплексной традиционной интенсивной терапии. Иммунологическое обследование включало оценку клеточного, гуморального и фагоцитарного звена, цитокинового статуса, антимикробного и цитотоксического потенциала, поглотительной и оксидазной активности нейтрофилов на основе современных стандартизированных методов. Клиническая эффективность комплексного лечения оценивалась по шкале SOFA, сроку пребывания в ОАР и регрессии ПОН.

Результаты и обсуждение

Перед подключением ЭКМО отмечена дисрегуляция клеточного и гуморального звена иммунитета, активация оксидазной активности нейтрофилов и цитокинового статуса по воспалительному типу. После курса ЭКМО и регрессии ДН и СН на фоне продолжающейся инотропной поддержки и антибактериальной терапии выявлено снижение Т-клеточного иммунодефицита с восстановлением баланса иммунорегуляции, активационных маркеров и гуморального иммунитета за счет нормализации уровня сывороточных IgG, IgM, ЦИК с умеренным снижением IgA после острой сердечной недостаточности. Умеренное повышение активности Нф. без сдвига лейкоцитарной формулы и бактерицидности сочеталось с сохраняющимся воспалительным ответом, подтвержденным повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и нормальным уровнем IL-1Ra, что характерно для компенсированного течения СВР. Нормальные уровни IL-6 и IL-10 свидетельствуют о регрессии органных дисфункций, в первую очередь СН. Положительный эффект ЭКМО подтверждается также улучшением общего состояния, нормализацией баланса $PaO_2/PaCO_2$ и кислотно-щелочного равновесия, что свидетельствует об адекватном потреблении кислорода, увеличении SaO_2 и уменьшении кислородной задолженности. Отсутствие положительного эффекта ЭКМО связано с истощением компенсаторно-защитных реакций организма.

Заключение

Полученные результаты подтвердили, наряду с регрессией дыхательной и сердечной недостаточности, восстановление иммунного дисбаланса у кардиохирургических больных с ПОН при включении ЭКМО в комплексную терапию.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА МИТРАЛЬНОМ КЛАПАНЕ

Семеновский М.Л., Акопов Г.А., Карпенко И.Г.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Реконструкция клапанов сердца, и в частности митрального клапана, в последние годы получает все большую популярность и распространение. В связи с этим накопление собственного опыта и анализ полученных результатов представляется весьма актуальным.

Цель исследования

Оценить непосредственные результаты вальвулопластики при пороках митрального клапана (МК) различной этиологии.

Материал и методы

За период с 2009-го по 2012 г. 32 пациентам с пороками МК выполнены реконструктивные клапансохраняющие вмешательства. Среди оперированных больных преобладали мужчины ($n = 18$). Средний возраст оперированных больных составил $53,4 \pm 2,3$ года (от 32 до 76 лет). Согласно классификации Carpentier пациенты распределились следующим образом: I тип – 8 пациентов; II тип – 19 пациентов; IIIa тип – 5 пациентов. Причиной порока МК являлись: дефицит фиброэластической ткани – 19; выраженная относительная недостаточность МК на фоне аортального порока – 6; ревматизм – 5; расщепление передней створки МК, обусловленное врожденным пороком сердца – полной формой открытого атриовентрикулярного канала (ОАВК) – 1 и неполной формой ОАВК – 1. По данным ЭхоКГ у всех пациентов имелаась выраженная митральная регургитация 3–4-й степени и клинические признаки недостаточности кровообращения. Для восстановления компетентности МК применялись различные варианты реконструкции в зависимости от вида патологии, в обязательном порядке дополняемые аннулопластикой МК на опорном кольце «МедИнж», за исключением двух случаев коррекции врожденной патологии. Помимо реконструктивных вмешательств на МК, были выполнены сопутствующие вмешательства: 1) протезирование аортального клапана – 5; 2) пластика трикуспидального клапана – 10; 3) реваскуляризация миокарда – 5; 4) коррекция ОАВК – 2.

Результаты

Эффективность реконструкции МК оценивалась интраоперационно визуально с помощью гидравлической пробы и инструментально с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ, а также перед выпиской. Непосредственные результаты реконструкции МК были вполне удовлетворительными. Во всех случаях, по данным ЭхоКГ, регургитации на МК зафиксировано не было. Среднедиастолические градиенты на реконструированном МК составили от 2 до 5 мм рт. ст. Госпитальная летальность составила 3%. Умер 1 больной после протезирования аортального клапана, пластики МК на опорном кольце и пластики трикуспидального клапана по Бойду от острой дыхательной недостаточности на фоне фульминантной пневмонии.

Заключение

Полученные непосредственные результаты свидетельствуют о высокой эффективности реконструкции МК, позволяющей достичь вполне удовлетворительных гемодинамических характеристик. В случаях изолированной реконструкции МК отсутствует угроза развития характерных осложнений, присущих искусственным клапанам сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНО-АОРТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Вавилов П.А., Вавилов А.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Первая успешная операция по поводу ИЭ выполнена в 1961 г. J.H. Kay et al., когда было произведено иссечение трикуспидального клапана. В 1963 г. Walles et al. выполнили протезирование аортального клапана, а в 1965 г. те же авторы сообщили о протезировании митрального клапана при ИЭ. Таким образом, история хирургического лечения ИЭ насчитывает уже более 50 лет.

Цель исследования

Анализ непосредственных и отдаленных результатов коррекции митрально-аортальных пороков при инфекционном эндокардите.

Материалы и методы

С 1986-го по 2011 г. в отделении РХПЗС ФНЦТИО было выполнено 160 операций у пациентов с инфекционным эндокардитом и поражением аортального и митрального клапанов. Период наблюдения от момента заболевания до операции составил в среднем $32,4 \pm 8,4$ дня. Средний возраст больных $40,8 \pm 9,2$ года.

Все больные оперированы в острую или подострую стадии эндокардита и имели 3–4-й ФК по NYHA.

Результаты

В 141 случае произведено двухклапанное протезирование и в 19 – аортальное протезирование и тот или иной вид пластики митрального клапана (МК) или вегетэктомия со створок МК. В 7 наблюдениях в связи с эмболическим абсцессом селезенки произведена спленэктомия. В 3 – на догоспитальном этапе больные перенесли ОНМК. 6 пациентов находились на программном гемодиализе по поводу ХПН, возникшей на фоне инфекционного эндокардита.

В 20 случаях операция дополнена пластикой трикуспидального клапана (ТК), в 2 – АКШ. У 4 пациентов на этапе предоперационной подготовки выполнена баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий.

Из клиники выписано 146 пациентов, госпитальная летальность составила 8,7% (14).

Основная причина смерти – острая сердечная недостаточность (ОСН) – 7 случаев, в 2 наблюдениях у пациентов после операции развился генерализованный сепсис, в 1 – кровотечение и в 3 – полиорганная недостаточность.

В разные сроки после операции повторно оперированы 7 пациентов: в 3 случаях эндокардит аортального протеза, в 2 – эндокардит протеза митрального клапана и в 2 – эндокардит двух протезов.

Умерло 9 (6,1%) пациентов с учетом реоперированных в сроки от 3 мес. до 10 лет после операции.

Выводы

Высокая госпитальная летальность в первую очередь обусловлена поздним обращением к кардиохирургам и в связи с этим исходно тяжелым состоянием пациентов.

Тяжесть состояния пациентов с поражением двух клапанов обусловлена не только клапанной патологией, но также генерализацией инфекционного процесса и его осложнениями, такими, как эмболический синдром, хроническая почечная недостаточность.

Рецидивы инфекционного эндокардита с дисфункцией протезов чаще всего возникают в течение первых 4 лет после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОМАНОВ

Семеновский М.Л., Вавилов П.А., Саид Т.Ф.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Инъекционная наркомания является острой социальной проблемой. Развитие инфекционного эндокардита у наркоманов представляет сложную тактическую и хирургическую проблему. Во многом нерешенными остаются вопросы подхода к хирургическому лечению этих пациентов: выбора показаний к операции, метода хирургического вмешательства и прогнозирования результатов лечения.

Цель работы

Представить результаты хирургического лечения инфекционного эндокардита у пациентов, страдающих наркозависимостью.

Материалы и методы

За период с марта 1996-го по апрель 2012 гг. в отделении РХПЗС ФНЦТиО им. акад. В.И. Шумакова было прооперировано 52 пациента. У 7 больных были выполнены повторные операции в связи с рецидивом эндокардита. Общее количество операций за период наблюдения составило 59.

Возраст больных колебался от 19 до 42 лет (в среднем – 29 лет). Стаж наркомании был от 6 месяцев до 10 лет, в среднем составлял 3,5 года. Показаниями к операции являлись: наличие подвижных вегетаций на клапане, повторные эмболии и неконтролируемый инфекционный процесс. У 41 пациента было выполнено изолированное протезирование трикуспидального клапана (70%), у 6 – пластика трикуспидального клапана с вегетэктомией, у 6 – репротезирование трикуспидального клапана, у 1 – репротезирование митрального клапана, у 2 – аортально-трикуспидальное протезирование, у 2 – митрально-трикуспидальное протезирование, у 1 – трехклапанное протезирование. Сроки повторного вмешательства – от 2 недель до 8 лет.

Результаты

Клиническая картина определялась интоксикацией, симптомами сердечной недостаточности, эмболическим синдромом: у 50 пациентов была двухсторонняя полисегментарная пневмония, у 2 – абсцессы селезенки. Трое пациентов, в связи с явлениями острой почечной недостаточности, нуждались в заместительной почечной терапии в до- и послеоперационном периодах.

На госпитальном этапе показатель летальности составил 1,7% – погиб один больной в первые сутки после аортально-трикуспидального протезирования. У двоих пациентов с ОПН функция почек восстановилась полностью в течение 2 недель после операции. У одного пациента в исходе сформировалась ХПН 2-й стадии. Постановка постоянного ЭКС потребовалась только 2 больным после вмешательства на трикуспидальном клапане.

Полнота охвата отдаленных результатов составила 67%. Средний срок наблюдения составил $3 \pm 1,2$ года, максимальный – 8 лет. Выживаемость составила 45,1%. Следует отметить, что основное количество летальных исходов пришлось на первые два года после операции, причем в 80% случаев смерть пациентов наступила от передозировки наркотиков. У 4 пациентов, продолжающих злоупотреблять наркотиками, причиной смерти в отдаленном периоде стал протезный тромбэндокардит.

Выводы

Наркозависимость не является противопоказанием к оперативному вмешательству при инфекционном эндокардите. Наличие ОПН и полисегментарной пневмонии не должно препятствовать активной хирургической тактике. Непосредственные результаты хирургического лечения у этой группы пациентов следует считать удовлетворительными. Отдаленная летальность у данных пациентов высока, однако в основном она обусловлена продолжением злоупотребления наркотиками. В случае отказа от приема наркотических препаратов отдаленные результаты следует расценивать как удовлетворительные.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КЛАПАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ СЕРДЦА И ХПН

Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г., Белокуров Д.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Потребность в проведении операции на сердце у пациентов с ХПН, получающих ЗПТ, возникает в двух случаях: 1) развитие порока сердца как осложнение процедуры ПГ; 2) развитие клапанной патологии у реципиентов почечного трансплантата на фоне постоянного приема иммуносупрессивных препаратов. Естественно, что пациенты с ХПН составляют крайне тяжелую категорию больных с множеством медицинских проблем. Тем не менее тяжесть состояния этих больных не является противопоказанием для двухэтапного лечения, которое включает активную хирургическую тактику лечения пороков сердца и выполнение последующей почечной трансплантации или ретрансплантации в случае развития дисфункции аллографта.

Цель исследования

Представить наш протокол двухэтапного лечения больных с пороками сердца и ХПН, включающего активную хирургическую тактику коррекции клапанной патологии у пациентов с ХПН и последующее выполнение трансплантации почки.

Материалы и методы

Первая в нашей стране успешная операция по клапанному протезированию у пациента с почечным трансплантатом, получавшим на момент сердечной операции ЗПТ ПГ, была выполнена в июне 1993 г. За 19 лет, с июня 1993-го по май 2012 г., в отделении реконструктивной хирургии приобретенных заболеваний сердца ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова выполнена 41 операция хирургической коррекции пороков сердца в условиях ИК у 38 пациентов с ХПН, получавших на момент проведения операции на сердце различные виды заместительной почечной терапии: 31 операция у пациентов на ПГ и ПД, 10 операций у реципиентов почечного трансплантата. Средний возраст пациентов составил $43,2 \pm 12,2$ года, среди них было 23 мужчины (61%) и 15 женщин (39%). Все пациенты в течение $36,4 \pm 42,3$ месяца получали ЗПТ ПГ и ПД. 55,3% пациентов имели НК ПА, 44,7% – НК ПБ и 21% – сопутствующую ИБС. В 25 (61%) случаях причиной развития порока клапанов сердца явился инфекционный эндокардит, в том числе в 2 случаях протезный тромбэндокардит.

Результаты

На госпитальном этапе умерло 3 из 38 больных (7,9%). Причинами смерти в двух наблюдениях явилась полиорганная недостаточность и в одном – острый инфаркт миокарда. В отделенном периоде умерло 9 пациентов (23,7%): 2 (5,3%) вследствие дисфункции протеза, 1 (2,6%) вследствие нарушений ритма, 3 (7,9%) – полиорганной недостаточности на фоне сепсиса, и от некардиальных причин умерло 3 (7,9%) пациента. Положительные результаты после кардиохирургических операций позволили выполнить 14 первичных или повторных трансплантаций почки, в 12 наблюдениях – с удовлетворительной функцией трансплантата.

Выводы

Представленный протокол двухэтапного метода лечения пороков сердца у больных с ХПН, включающий активную хирургическую тактику коррекции клапанной патологии, позволяет провести трансплантацию почки вторым этапом у пациентов, получающих ЗПТ ПГ и ПД. У реципиентов почечного трансплантата операция на сердце позволяет сохранить трансплантат или, при развитии дисфункции, вернуться в лист ожидания для ретрансплантации.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ

Иванов А.С., МIRONKOV Б.Л., Лебедева А.В., Гламазда С.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых осложнений в раннем послеоперационном периоде хирургической коррекции коарктации аорты (КА) в независимости от вида оперативного вмешательства. В настоящее время доказано, что одним из механизмов формирования АГ еще на этапе формирования порока является активность тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) оказывают патогенетическое действие в лечении АГ у этой группы пациентов, в т. ч. в раннем послеоперационном периоде. У детей проведение адекватной гипотензивной терапии осложняется тем, что в арсенале детского кардиолога не так много гипотензивных препаратов, которые разрешены к использованию в педиатрической практике.

Цель исследования

Определить оптимальный способ коррекции АГ в раннем послеоперационном периоде хирургической коррекции КА у детей.

Материалы и методы

В раннем послеоперационном периоде обследовано 10 пациентов (7 мальчиков и 3 девочки), средний возраст 12,1 года. У 5 пациентов была диагностирована КА тубулярного типа, у 5 – мембранозного типа. Всем больным до операции производилось измерение артериального давления (АД) на верхних и нижних конечностях, выполнение ЭхоКГ с определением градиента систолического давления (ГСД) на уровне КА и доплеровское исследование сосудов нижних конечностей. Средний ГСД на уровне КА составил до операции 59,6 мм рт. ст. Все 10 пациентов имели АГ I–II степени и получали гипотензивную терапию до операции.

Результаты

5 пациентам была выполнена истмопластика КА, 5 – баллонная дилатация (БД) КА, во всех случаях с удовлетворительным результатом. Средний ГСД на уровне КА после операции составил 18,7 мм рт. ст., появилась отчетливая пульсация на нижних конечностях. Несмотря на адекватную коррекцию порока, у всех пациентов после операции сохранялась АГ, что потребовало проведения гипотензивной терапии. В качестве гипотензивных препаратов использовались иАПФ (эналаприл, каптоприл, периндоприл), при необходимости (в двух случаях) добавлялись β -адреноблокаторы (β -АБ). Во всех случаях проводимая терапия была эффективной, побочных эффектов от использования препаратов не было зафиксировано.

Выводы

иАПФ являются препаратами выбора для лечения АГ в послеоперационном периоде после хирургической коррекции КА. У больных, получавших терапию иАПФ, нормализовалось АД, что в конечном итоге привело к улучшению качества жизни больных и их скорейшей реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

ХИРУРГИЯ АОРТАЛЬНЫХ СТЕНОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 70 ЛЕТ

Вавилов П.А., Гендлин Г.Е., Мурсалимова А.И., Вавилов А.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Единственным эффективным методом лечения стеноза устья аорты является кардиохирургическая операция – замена измененного клапана на искусственный протез. Несмотря на объективные ограничения, возраст пациентов, подвергающихся сердечно-сосудистой хирургии, во всем мире значительно вырос. Это связано и с увеличением продолжительности жизни, и с увеличением встречаемости пороков АК среди пожилых больных, и с совершенствованием методик хирургической коррекции порока. Однако нельзя не отметить, что как отечественные, так и зарубежные авторы сходятся во мнении: пожилой возраст не должен являться самостоятельным противопоказанием к операции.

Цель исследования

Провести анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана у пациентов старше 70 лет со стенозом устья аорты.

Материалы и методы

В кардиохирургическом отделении № 1 ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2000-го по 2011 г. прооперировано 97 пациентов в возрасте старше 70 лет со стенозом аортального клапана. Средний возраст составил $73,1 \pm 2,5$ года. Среди них были 31 мужчины и 66 женщин. Средний функциональный класс по классификации NYHA составил 3,17. Пиковый градиент на аортальном клапане до операции составил $91,6 \pm 29,5$ мм рт. ст. Кальциноз аортального клапана 3-й степени выявлен у всех пациентов. В 11 наблюдениях операция была дополнена пластикой трикуспидального клапана. В 38 случаях порок сочетался с ИБС. При этом в 11 наблюдениях было выполнено АКШ и в 28 – БАП (в одном случае выполнена АКШ и БАП). У 12 пациентов был имплантирован биологический протез. В 8 наблюдениях при узкой аорте имплантированы супрааннулярные протезы. У 6 пациентов с постстенотическим расширением восходящей аорты выполнили линейную аортопластику, при этом в одном случае с окутыванием синтетическим протезом.

Результаты

Общая госпитальная летальность в группе составила 14,4% (14). Основная причина летальности острая сердечная недостаточность (9 случаев), при этом в 6 наблюдениях это были пациенты со стенотическим поражением коронарных артерий, требующим коррекции. В 3 случаях аортальное протезирование сочеталось с АКШ, и у 4 пациентов была выполнена предварительная ангиопластика со стентированием коронарных артерий.

Госпитальная летальность в группе с изолированным аортальным пороком составила 13,5%, а в группе с сочетанным поражением (ИБС и аортальный порок) – 15,7%. Однако летальность в группе с БАП составила 14,1%, в группе с АКШ – 27,2%.

Из клиники выписано 83 пациента. На аортальном протезе пиковый градиент в среднем составил 18 мм рт. ст.

Выводы

Несмотря на высокую госпитальную летальность, возраст не является противопоказанием к оперативному лечению.

При сочетанной патологии оправдано выполнение предварительной ангиопластики, что в 2 раза снижает госпитальную летальность.

При наличии относительной недостаточности ТК необходимо выполнять ее коррекцию.

Биопротезирование аортального клапана является методом выбора у пациентов старшей возрастной группы.

При аневризматическом расширении восходящего отдела аорты предпочтительнее выполнять линейную аортопластику с целью сокращения объема операции.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА И ИБС В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

*Шумаков Д.В., Саитгареев Р.Ш., Зыбин Д.И.,
Вищукаев В.В., Завгородний В.Н., Слободяник В.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Результаты хирургического лечения сочетанной патологии клапанов сердца и ИБС в разных возрастных группах существенно различаются: старшая возрастная группа по классификации ВОЗ (старше 65 лет) является группой высокого риска.

Цель исследования

Проанализировать опыт хирургического лечения больных с сочетанной патологией клапанов сердца и ишемической болезнью сердца в старшей возрастной группе в сравнении с более молодыми пациентами.

Материалы и методы

С 2000-го по 2011 г. в отделении выполнена 221 сочетанная операция. Мы разделили всех пациентов на 2 группы. В первую (основную) группу вошли пациенты старше 65 лет, во вторую (контрольную) – все остальные больные в возрасте до 65 лет. Количество пациентов в основной группе составило 73 человека, из них женщин – 22 (30%), мужчин – 51 (70%). В контрольную группу вошли 148 больных: 121 (81,8%) мужчины и 27 (18,2%) женщин. Анализ основных клинических данных показал, что пациенты 1-й группы по сравнению со 2-й группой достоверно имеют более высокий функциональный класс стенокардии напряжения ($2,87 \pm 0,59$ против $2,31 \pm 1,12$) и ХСН по NYHA ($2,93 \pm 0,71$ против $2,72 \pm 0,55$); более чем в 80% случаев имеют недостаточность кровообращения 2А и выше, и в 25% случаев у них наблюдается снижение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ $<50\%$). Распределение больных 1-й и 2-й групп по этиологии заболевания клапанов сердца показало следующее: у пациентов старшей возрастной группы чаще всего преобладает атеросклеротическое поражение клапанов сердца – 37 наблюдений (50,6%), при этом у пациентов контрольной группы на первом месте стоит ревматизм – 66 случаев (44,6%).

Результаты

Среднее время искусственного кровообращения и пережатия аорты у пациентов старше 65 лет составило $146,6 \pm 50,48$ и $97,27 \pm 31,17$ соответственно. У больных моложе этого возраста $137,14 \pm 43,7$ и $96,5 \pm 28,5$. Индекс реваскуляризации миокарда у больных старшей возрастной группы являлся достоверно более высоким и составил 3, а у пациентов 2-й группы – 2,46. У 16,5% больных основной группы в связи с развившейся в раннем послеоперационном периоде посткардиотомной сердечной недостаточностью применялась ВАБК. У больных контрольной группы – только в 8% случаев. Летальность в двух группах составила 23,2 и 11,4% соответственно. Основной причиной летальных исходов в обеих группах являлась миокардиальная недостаточность – в 64 и 64,7% случаев соответственно.

Выводы

Пациенты старшей возрастной группы (старше 65 лет по классификации ВОЗ) являются группой высокого риска одномоментной коррекции патологии клапанов сердца и ИБС, по сравнению с более молодыми больными, о чем свидетельствует почти в два раза повышенная летальность – 23,2 и 11,4% соответственно. Больные старше 65 лет находятся, в среднем, в более высоком ФК сердечной недостаточности по NYHA и имеют более высокий класс стено-

кардии напряжения, что является статистически достоверным. Также в 80% случаев они имеют НК 2А и выше по классификации Стражеско–Василенко. У пациентов старшей возрастной группы встречается преимущественно многососудистое поражение коронарных артерий и основной причиной поражения клапанов является атеросклеротический процесс.

ИЗМЕНЕНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ ЛЕВЫМИ ЖЕЛУДОЧКАМИ СЕРДЦА

Сидоренко И.В., Островский Ю.П., Шестакова Л.Г., Крачак Д.И., Шумовец В.В., Валетюкевич А.В., Селюн Ю.А., Рачок Л.В., Колядко М.Г.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

Цель данной работы

Изучение внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования сердца у пациентов с искусственными ЛЖ сердца (ИЛЖС).

Материалы и методы

За период с 2009-го по 2012 г. в РНПЦ «Кардиология» было имплантировано 11 ИЛЖС. Средний возраст пациентов – $50,5 \pm 11,3$ года; 82% – мужчины; ДКМП явилась основной причиной СН в 54% случаев; средний ФК СН (NYHA) – $3,5 \pm 0,5$; 36% пациентов находилось на инотропной поддержке до имплантации ИЛЖС; у 27% пациентов – операции на сердце в анамнезе.

Результаты

Функция ЛЖ и ПЖ по данным ЭхоКГ представлена в таблице.

Параметр	До имплантации ИЛЖС (n = 11)	После имплантации ИЛЖС* (n = 11)
КДОЛЖ, мл	$309,2 \pm 16,9$	$238,7 \pm 110,6$
КСРЛЖ, мл	$259,2 \pm 17,7$	$166,7 \pm 93,9$
ФВЛЖ, %	$16,0 \pm 1,4$	$31,2 \pm 12,1$
КДОПЖ, мл	$94,5 \pm 13,4$	$73,7 \pm 20,9$
ФВПЖ, %	$37,0 \pm 5,6$	$42,8 \pm 5,4$
ФИППЖ, %	$29,4 \pm 5,6$	$32,7 \pm 5,3$
Инд ПЖ	$0,52 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,06$

* 60–90 дней после имплантации.

Данные зондирования сердца с использованием катетера Swan–Ganz до имплантации ИЛЖС: систолическое ДЛА (сДЛА) – $47,4 \pm 7,3$ мм рт. ст., среднее ДЛА (срДЛА) – $23,4 \pm 7,5$ мм рт. ст., индекс ударной работы ПЖ (индУРПЖ) – $5,9 \pm 3,4$ г-м/м², индУРЛЖ – $13,0 \pm 6,8$ г-м/м²; перед планированием трансплантации сердца (ТС): сДЛА – $33,6 \pm 0,14$ мм рт. ст., срДЛА – $21,4 \pm 8,6$ мм рт. ст., индУРПЖ – $11,6 \pm 5,3$ г-м/м², индУРЛЖ – $39,5 \pm 11,1$ г-м/м².

После имплантации ИЛЖС у пациентов не отмечалось развития правожелудочковой недостаточности (ПЖН), потребовавшей продленной инотропной поддержки (более 7 дней) или имплантации искусственного ПЖ. У 54% пациентов с ИЛЖС была проведена ТС. Только у одного пациента после ТС развилась ПЖН, потребовавшая инотропной поддержки в течение 10 дней.

Выводы

Использование ИЛЖС сердца позволяет достичь гемодинамической разгрузки обеих желудочков и минимизировать ПЖН после трансплантации сердца.

ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА И КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ИЗ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Слободяник В.В.¹, Тонкошкурова В.В.¹, Шмыров В.А.², Котина Е.Д.², Остроумов Е.Н.¹, Шумаков Д.В.¹

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва
² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Исследовали 54 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), резистивной к общепринятой терапии. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) у 37 больных и разные формы ишемической болезни сердца (ИБС) у 17 больных.

Всем больным до начала кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) и во время ее проведения выполняли перфузионную томосцинтиграфию миокарда, синхронизированную с ЭКГ, с оценкой асинхронии. Функциональный класс СН по NYHA: II – у 11 больных, III – у 31 больного, IV – у 12 больных. За период наблюдения трансплантацию сердца (ТС) выполнили 11 больным. У всех при ЭКГ была блокада левой ножки пучка Гиса с продолжительностью QRS \geq 120 мс. ФВ ЛЖ исходно не превышала 35%.

После 2-годичного наблюдения первую группу составили исходные результаты исследования больных, которые, несмотря на КРТ, нуждались в ТС. Остальные исходные результаты исследования больных разделили на группы тех, у кого конечная величина ФВ ЛЖ после КРТ достигла не менее 40% (группа 2, 12 человек). Исходные результаты больных, у которых прирост ФВ ЛЖ после КРТ составил не менее 10%, но величина ФВ ЛЖ не достигла 40%, вошли в группу 3 (14 человек).

Исходные различия в показателях между группами больных ХСН

		По Манну–Уитни, р		
Признак	Параметр	Группа 1 / группа 2	Группа 1 / группа 3	Группа 1 / группа 2 + 3
Опросник	ШОКС ХСН	0,05	0,023	0,0095
Терапия	Инотропная поддержка	0,307	0,02	0,026
Соотношение перфузии	Бок. стенка ЛЖ / Бок. стенка ПЖ	0,014	0,025	0,0046
	Бок. стенка ЛЖ / МЖП	0,051	0,064	0,021
Нарушение перфузии	Перфузия боковой стенки	0,049	0,9	0,3
Асинхрония	Математическое ожидание ЛЖ	0,038	0,38	0,087
	Диапазон асинхронии в ПЖ	0,178	0,028	0,028
	Коэффициент асинхронии ПЖ	0,038	0,025	0,0083

Примечание. Группа 1 – больные, которым выполнена трансплантация сердца; группа 2 – больные, у которых после КРТ величина ФВ ЛЖ превысила 40%; группа 3 – больные, у которых после КРТ рост ФВ ЛЖ составил не менее 10%; ШОКС ХСН – шкала оценки клинического состояния при ХСН.

Максимальное различие в исходных результатах по группам отметили для соотношения перфузии боковой стенки ЛЖ / боковой стенки ПЖ.

При анализе результатов мы не выявили значимой связи изучаемых показателей с давлением в легочной артерии. То есть у наших пациентов различия в соотношении уровня перфузии свободных стенок ЛЖ и ПЖ были связаны не с состоянием легочной циркуляции, а с диффузными изменениями в самом миокарде левого желудочка.

Кардиосклероз, в том числе диффузный, остается главным препятствием эффективности кардиоресинхронизирующей терапии.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ АНАЛИЗА ЗНАЧИМОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПРООПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Симанков Д.С., Савостьянова О.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

ФГБОУ ВПО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», кафедра «Физика», Москва

Цель

Определить наиболее значимые факторы риска для прогноза вероятности летального исхода после кардиохирургических операций, проводимых с использованием искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

В качестве дооперационных факторов риска выделены возраст старше 60 лет, бактериальный эндокардит, хронические очаги инфекций и наличие в анамнезе проведенных ранее кардиохирургических операций. Интраоперационными факторами риска считались длительность ИК более 180 минут, кровопотеря более 500 мл, проведение реторакотомий. Факторы риска раннего послеоперационного периода включали развитие полиорганной недостаточности в течение первых суток после операции, длительность вентиляции легких в течении 2 и более суток. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости принималась нулевая гипотеза. Для сравнения центральных параметров использовались параметрические и непараметрические методы: дисперсионный анализ с критерием Краскела–Уоллиса и ранговыми метками Вилкоксона, медианный критерий и критерий Ван дер Вардена. Исследована взаимосвязь между парами дискретных признаков с использованием коэффициента ϕ , коэффициента контингенции и V-коэффициента Крамера. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков, использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Ранжирование предикторов проводилось по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии.

Результаты

Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия фактической принадлежности пациента к той или иной из групп и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, при отборе выделены уравнения, имеющие значения, равные более 80–90% для вероятности летального исхода. Показано, что наиболее значимым предиктором летального исхода является раннее (в течение первых суток после операции) развитие полиорганной недостаточности, далее следует длительность искусственной вентиляции легких – двое и более суток и длительность ИК.

Заключение

В результате использования различных вариантов статистической обработки клинико-лабораторных данных были установлены достоверные предикторы послеоперационной летальности у больных кардиохирургического профиля, а также составлены уравнения логистической регрессии с высоким значением согласия изучаемых показателей.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА – КЛАПАННЫЙ СТЕНОЗ ЧЕТЫРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

*Иванов А.С., МIRONKOV Б.Л., Гламазда С.В.,
Лебедева А.В., Сацюк О.В., Абрамова Н.Н.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Четырехстворчатый клапан легочной артерии – это редкая врожденная патология, частота встречаемости среди врожденных пороков сердца (ВПС) составляет 0,02–0,4% пациентов. По данным литературы, четырехстворчатый клапан чаще встречается в ассоциации с другими пороками сердца (митральный стеноз и недостаточность, недостаточность трехстворчатого клапана, пороки аортального клапана) и намного реже в виде изолированной патологии.

Цель

Предоставить вниманию редкое клиническое наблюдение – сочетание изолированного клапанного стеноза легочной артерии (ЛА) в сочетании с его четырехстворчатой структурой.

Методы

Больной, 8 лет, поступил в отделение хирургического лечения ВПС 15.08.2011 г. с диагнозом: ВПС – изолированный клапанный стеноз легочной артерии. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, одышку, цианоз носогубного треугольника при физической нагрузке, купирующиеся в покое. При аускультации грубый систолический шум с максимумом во II межреберье слева от края грудины. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 96 в минуту, резкое отклонение электрической оси сердца вправо. По данным ЭхоКГ, пиковый градиент давления на клапане ЛА – 65 мм рт. ст. Пациенту была проведена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки с контрастированием, где было выявлено, что клапан ЛА представлен 4 полулунными створками одинакового размера с признаками утолщения и сращения по краям. Диаметр фиброзного кольца (ФК) ЛА – 16 мм (в норме 19–20 мм). Было принято решение об эндоваскулярной коррекции порока.

Результаты

17.08.2011 г. пациенту выполнена баллонная вальвулопластика стеноза ЛА. По данным исходной прямой манометрии, градиент давления на клапане ЛА составлял 57 мм рт. ст. Баллонным катетером, диаметром 16 мм, трижды выполнена дилатация в месте стеноза давлением до 2 атмосфер. Достигнут положительный ангиографический эффект. Остаточный пиковый систолический градиент на клапане ЛА – 10 мм рт. ст. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной ЭхоКГ на 2-е послеоперационные сутки диаметр ФК ЛА – 2,0 см. Максимальный градиент давления на клапане ЛА – 8–10 мм рт. ст. Регургитация на клапане ЛА 0–1-й степени. Пациент выписан из отделения в удовлетворительном состоянии на 2-е послеоперационные сутки.

Выводы

Этот редкий клинический случай демонстрирует, что четырехстворчатый клапан ЛА может встречаться в сочетании с изолированным стенозом ЛА, при этом баллонная вальвулопластика с дилатацией ФК ЛА является эффективным методом хирургического лечения, что позволяет адекватно устранить нарушения гемодинамики.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ КОРОНАРО-ЛЕГОЧНОЙ ФИСТУЛЫ, ИМЕЮЩЕЙ ТРЕХПРИТОЧНУЮ СИСТЕМУ

*Иванов А.С., Миронков Б.Л., Гламазда С.В.,
Лебедева А.В., Луговский М.К., Абрамова Н.Н.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Частота встречаемости фистул коронарных артерий составляет 0,08–0,4% от всех ВПС (Константинов Б.А. и др., 1977; Nora J., McNamara D., 1968). Коронаро-легочные фистулы – 14% от всех фистул коронарных артерий. В доступной литературе мы не нашли описания соустьев коронаро-легочной фистулы с артериями средостения.

Цель

Представить результаты диагностики и коррекции коронаро-легочной фистулы, имеющей трехприточную систему.

Материалы и методы

В ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов» находился на госпитализации пациент С., 8 лет, поступивший с диагнозом: коронаро-легочная фистула. Пациента беспокоили одышка и дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке. Аускультативно у больного выслушивался систолодиастолический шум с максимумом во II межреберье слева от грудины. По данным рентгеновской спиральной компьютерной томографии (СКТ) сердца и коронарных артерий визуализировался ствол легочной артерии диаметром 2,0 см, отходящий от правого желудочка. От правой коронарной артерии (ПКА) к легочному стволу отходила конусная ветвь, правая КА расширена, извита. ПКА имела соустье с легочным стволом несколько выше клапана легочной артерии (ЛА), диаметр соустья составлял 3 мм. Визуально также определялся приток из двух сосудов средостения в место соустья. План обследования было решено расширить, выполнив коронарографию, и при возможности произвести эндоваскулярное закрытие коронаро-легочной фистулы. При выполнении коронарографии проводниковый катетер 6F JR 4 был установлен в устье правой коронарной артерии, проводник Grand Slam проведен через ветвь в ЛА. Проводник Sion проведен через ветвь в ЛА, но заменить проводниковый катетер на систему доставки спирали по проводнику не удалось. Предпринята попытка имплантации спирали через проводниковый катетер JR4, однако адекватно позиционировать спираль не удалось. Принято решение завершить вмешательство и провести разобщение коронаро-легочной фистулы открытым способом. Во время выполнения вмешательства после перевязки конусной ветви по данным чреспищеводной эхо-кардиографии определялся поток в месте соустья. При перевязке правого латерального сосуда средостения поток продолжал сохраняться. При перевязке левого латерального средостенного сосуда потока не определялось. Послеоперационный период протекал без осложнений, и на 8-е сутки пациент был выписан из стационара.

Выводы

Представленный клинический случай свидетельствует о различной вариантной анатомии коронаро-легочной фистулы (в том числе возможности формирования ее из сосудов средостения). Эндоваскулярный метод коррекции порока не всегда является методом выбора. Выполнение операции на работающем сердце потенциально может уменьшить риск послеоперационных осложнений и способствовать скорейшему выздоровлению пациента.

6.

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ**

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ РЕЦИПИЕНТОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Попцов В.Н., Спирина Е.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель настоящего исследования

Анализ собственного опыта и разработка протокола выполнения ранней активизации в условиях операционной у реципиентов после ОТС.

Материалы и методы

За период 03.10.2009–05.05.2012 проведено 100 ОТС – 88 мужчин (88%) и 12 (12%) женщин в возрасте 18–73 ($45,8 \pm 1,3$) лет. Основной патологией у 55 (55%) реципиентов была ДКМП; ИБС – у 38 (38%); РКМП – у 1 (1%); ГКМП – у 3 (3%); в трех случаях – хроническая дисфункция сердечного трансплантата (3%). ХНК ПА стадии по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко диагностировали у 17 (17%) больных, ИБ – у 72 (72%), III – у 11 (11%). Тяжесть состояния 68 (68%) пациентов соответствовала III ФК по NYHA, у 20 (20%) – II ФК, у 12 (12%) – IV ФК. Неотложность ОТС у 10 (10%) больных соответствовала 1А классу UNOS, у 15 (15%) – 1Б классу, у 75 (75%) – 2-му классу. У 85 (85%) реципиентов ОТС выполнили по биатриальной методике (Lower R., Stofer R., Shumway N., 1961), у 15 (15%) – бикавальной. Показаниями для начала активизации в условиях операционной после ОТС считали АД среднее > 60 мм рт. ст., ДПП < 14 мм рт. ст., ЗДЛА < 15 мм рт. ст., СИ $> 2,8$ л/мин/м²; кардиотоническая терапия: допамин и/или добутамин ($< 7,5$ мкг/кг/мин) без или в комбинации с адреналином (< 75 нг/кг/мин), температуру тела 36,5–37,0, темп отделяемого по страховочным дренажам < 150 мл/ч, отсутствие зависимости гемодинамики малого круга и насосной функции правого желудочка от ингаляционного оксида азота (иNO); Hb $> 8,5$ г/л, PaCO₂ < 40 мм рт. ст., PaO₂/FiO₂ > 300 мм рт. ст., BEa $> -2,5$ ммоль/л, лактат крови < 5 ммоль/л.

Результаты

Раннюю активизацию выполнили у 68 (68%) из 100 реципиентов сердца. У этих реципиентов продолжительность ишемии миокарда составила от 106 до 237 (161 ± 19) мин, ИК – от 66 до 129 (99 ± 8) мин, операции – $4,5 \pm 0,3$ ч, анестезии – $6,2 \pm 0,5$ ч. Для индукции анестезии использовали: пропофол $1,6 \pm 0,2$ мг/кг, фентанил $3,8 \pm 0,3$ мкг/кг, рокурония бромид $1,1 \pm 0,2$ мг/кг. В предперфузионном периоде поддержание анестезии осуществляли пропофолом (целевая концентрация $1,5 \pm 0,3$ мкг/мл), севофлюраном ($1,4 \pm 0,3$ об.%), фентанилом. Во время ИК анестезию поддерживали пропофолом ($1,1 \pm 0,2$ мкг/мл), фентанилом и рокурония бромидом, в постперфузионном периоде – пропофолом (целевая концентрация $1,6 \pm 0,3$ мкг/кг), фентанилом и рокурония бромидом. Средний расход пропофола за операцию составил $2,3 \pm 0,3$ мг/кг/ч, фентанила – $16,9 \pm 0,6$ мкг/кг, рокурония бромида – $1,7 \pm 0,3$ мг/кг. В конце операции СИ составил $3,55 \pm 1,4$ л/мин/м² при кардиотонической терапии: адреналин $53,1 \pm 8,4$ нг/кг/мин ($n = 56$), допамин $6,2 \pm 1,3$ мкг/кг/мин ($n = 86$), добутамин $3,9 \pm 1,4$ мкг/кг/мин ($n = 53$). У всех реципиентов на этом этапе исследования отсутствовали клинически значимые проявления расстройств вентиляционной и оксигенирующей функции легких, КОС, транспорта – потребления O₂. Лактат крови составил $4,5 \pm 0,9$ ммоль/л. Во всех наблюдениях активизацию пациентов выполнили на операционном столе. Интервал между окончанием операции и экстубацией трахеи составил 49 ± 4 мин. Дальнейший посттрансплантационный период характеризовался стабильным течением. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила от 2 до 4 ($2,8 \pm 0,5$) суток.

Заключение

Ранняя активизация после трансплантации сердца может рассматриваться в качестве одного из вариантов ведения реципиентов в ближайшем послеоперационном периоде. При отсутствии значимых нарушений насосной функции сердечного трансплантата и расстройств гомеостаза у реципиентов после трансплантации сердца возможно выполнение ранней активизации на операционном столе.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОЙ ГРУДНОЙ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Попцов В.Н., Спирина Е.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Анализ опыта применения высокой грудной эпидуральной анальгезии (ВГЭА) в интра- и послеоперационном периоде при трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы

Использование ВГЭА начато с января 2011 г. За период с 01.01.2011 по 15.02.2012 выполнено 43 ТС. Катетеризацию эпидурального пространства при отсутствии общепринятых противопоказаний выполнили у 21 из 43 реципиентов сердца после интубации трахеи, из парамедиального доступа в положении пациента лежа на боку, на уровне Th₄₋₆. Применяли тест-дозу 1% р-ра лидокаина – 3 мл для подтверждения правильного расположения эпидурального катетера и отсутствия повреждения твердой мозговой оболочки. Во всех наблюдениях использование ВГЭА начинали после включения трансплантированного сердца в кровообращение. Клиническими условиями для начала применения ВГЭА в раннем посттрансплантационном периоде считали удовлетворительную насосную функцию сердечного трансплантата и отсутствие расстройств системной гемодинамики (постперфузионной сосудистой недостаточности). Гемодинамическими критериями для возможного применения ВГЭА после ТС считали АД_{ср} > 75 мм рт. ст., ЦВД 8–12 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) 8–14 мм рт. ст., сердечный индекс (СИ) > 3,0 л/мин/м², индексированное периферическое сосудистое сопротивление (ИОПСС) > 1800 дин · с · см⁻⁵ · м², допамин и/или добутамин менее 7,5 мкг/кг/мин, адреналин < 40 нг/кг/мин. Использовали 0,2% раствор ропивакаина.

Результаты ВГЭА применили у 16 (37%) из 43 реципиентов сердца или у 16 (76,1%) из 21 реципиента с предварительно установленным эпидуральным катетером. Возраст этих реципиентов составил 27–69 (48,6 ± 2,01) лет, продолжительность ишемии трансплантата – от 106 до 237 (161 ± 19) мин, ИК – от 66 до 129 (99 ± 8) мин, операции – 4,5 ± 0,3 ч, анестезии – 6,2 ± 0,5 ч. Интраоперационное начало применения ВГЭА было возможным у 12 из 16 реципиентов сердца, в 4 наблюдениях ВГЭА начинали через 0,5–2,5 (1,3 ± 0,2) ч после окончания операции. У всех реципиентов, у которых применили ВГЭА, была выполнена активизация на операционном столе. ВГЭА не сопровождалась усугублением показателей насосной функции сердечного трансплантата и расстройствами системного сосудистого тонуса. Адекватность обезболивания на основании визуально-аналоговой шкалы составила 1,6 ± 0,3 балла при отсутствии потребности в наркотических и ненаркотических анальгетиках в послеоперационном периоде. Продолжительность применения ВГЭА составила от 2 до 4 (2,6 ± 0,3) суток, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – также от 2 до 4 (2,8 ± 0,5) суток.

Заключение

Высокая грудная эпидуральная анальгезия может быть использована в качестве компонента периоперационного обезболивания у реципиентов сердца со стабильной начальной функцией сердечного трансплантата и отсутствием расстройств системного сосудистого тонуса.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА: ОПЫТ ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»

Рубинчик В.Е., Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Малая Е.Я., Баутин А.Е., Наймушин А.В., Баканов А.Ю., Михайлов А.П.

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

С декабря 2009-го по апрель 2012 г. 18 пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. У двух из них перед трансплантацией были имплантированы системы вспомогательного кровообращения Excor (Berlin Heart).

13 пациентов (72,2%) были экстубированы на первые сутки после трансплантации. Необходимость в ВЭКС отмечалась у 5 больных (27,7%) со средней продолжительностью $2,5 \pm 1,7$ сут. Инотропная поддержка продолжалась $3,3 \pm 1,6$ сут. Период нахождения в ОАРИТ составил $7,5 \pm 2,5$ сут.

Ближайший послеоперационный период протекал с умеренными проявлениями сердечной недостаточности, носившей бивентрикулярный характер. Все больные в течение первых 48 часов получали инотропную поддержку добутамином в дозе 5 мкг/кг/мин, 2 пациента – в сочетании с адреналином в дозе 0,05 мкг/кг/мин в течение первых 24 часов наблюдения.

Явления выраженной сердечно-сосудистой недостаточности отмечались у 7 пациентов (38,9%). Из них 2 пациента демонстрировали преимущественно левожелудочковую недостаточность в сочетании с вазоплегией. У 5 пациентов наблюдалась бивентрикулярная сердечная недостаточность с преобладанием правожелудочковой дисфункции. В 2 случаях к ней присоединилась острая почечная недостаточность, которая потребовала применения повторных сеансов заместительной почечной терапии. Коррекция правожелудочковой недостаточности проводилась с использованием ингаляции оксида азота в дозе до 25 ppm. Целевым значением терапии считался уровень транспульмонального градиента не выше 12 мм рт. ст., ЦВД не выше 15–17 мм рт. ст., среднее АД не ниже 65–70 мм рт. ст. Поддерживалась ЧСС 100–120/мин, при необходимости с использованием ВЭКС. Использовали комбинацию инотропных препаратов, в 3 случаях применяли инфузию левосимендана.

У одного пациента через 12 часов после трансплантации сердца бивентрикулярная сердечная недостаточность потребовала использования системы ЭКМО по вено-артериальной методике. Несмотря на проводимые мероприятия, правожелудочковая дисфункция привела к развитию трикуспидальной регургитации 4-й степени. На 12-е сутки была выполнена пластика трикуспидального клапана по Батиста. На 16-е сутки пациент был экстубирован, аппарат ЭКМО был отключен на 18-е сутки, на 24-е сутки пациент был переведен в кардиохирургическое отделение.

Интраоперационной и госпитальной смертности не было. Один пациент умер через 8 месяцев после операции от острой двусторонней пневмонии.

ЭФФЕКТИВНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСТРОЙ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У РЕЦИПИЕНТА С ПОГРАНИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Чернявский А.М., Доронин Д.В., Дерягин М.Н., Горбатов В.Н.

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения
им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, Новосибирск

Острая правожелудочковая недостаточность в ранних сроках после ортотопической трансплантации сердца является грозным осложнением и зачастую может приводить к фатальному исходу. Наиболее эффективный способ борьбы с этим нежелательным явлением – это подключение устройства для механической поддержки сердца с целью разгрузки правых отделов сердца. Но использование любого устройства для механической поддержки сердца на фоне иммуносупрессивной терапии несет высокую опасность развития сепсиса. Наше клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность лечения острой правожелудочковой недостаточности инотропными средствами в сочетании с препаратами, снижающими сопротивление малого круга кровообращения.

Больному К. 23 лет с диагнозом: дилатационная кардиомиопатия выполнена ортотопическая трансплантация сердца. По результатам ЭхоКГ отмечалась выраженная дилатация левых отделов сердца: КДО ЛЖ 205 мл; КСО ЛЖ 151 мл; ФВ ЛЖ 26%. При инвазивном мониторинге перед трансплантацией сердца среднее давление в легочной артерии составляло 58 мм рт. ст., ЛСС – 6 ед. Вуда, без существенной динамики при пробе с оксидом азота. В раннем послеоперационном периоде у пациента развилась острая правожелудочковая недостаточность, проявляющаяся в значительной дилатации правых отделов сердца (КДО ПЖ 75 мл), гидротораксом, асцитом, выраженными отеками, тяжелыми нарушениями функции печени и поджелудочной железы. Для поддержания адекватного сердечного выброса проводилась продолжительная многокомпонентная инотропная стимуляция (мезатон, адреналин, норадреналин, допамин, добутамин) в течение 40 дней. С целью снижения сопротивления малого круга кровообращения больной получал силденафил (в суточной дозе 50 мг) в сочетании с ингаляциями илопроста (ингаляции в дозе 20 мкг каждые 3 часа) и приемом базинтана (в дозе 125 мг в сутки). Данная терапия продолжалась до 2 месяцев.

На фоне проводимой комплексной терапии отмечалось постепенное купирование проявлений правожелудочковой недостаточности, нормализация биохимических показателей. По данным контрольной ЭхоКГ уменьшилась полость правого желудочка (КДО ПЖ 53 мл). По результатам инвазивного мониторинга давление в легочной артерии снизилось до 34 мм рт. ст., сопротивление малого круга кровообращения к моменту выписки составило 1,1 ед. Вуда.

Таким образом, использование блокаторов эндотелина в сочетании с легочными вазодилататорами может оказаться высокоэффективным в лечении правожелудочковой недостаточности у больных после трансплантации сердца.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ТОЛЩИНОЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА 1,5 И БОЛЕЕ САНТИМЕТРОВ

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ильин Д.С., Ухренков С.Г., Воронина О.В., Мешкова В.В., Еремеева О.А., Пчельников В.В., Ильинский В.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Анализ течения раннего периода после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) 1,5 и более см.

Материалы и методы

В исследование включили 9 больных (8 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 26 до 42 лет. Основная патология: ИБС ($n = 4$), ДКМП ($n = 3$), РКМП ($n = 1$), ГКМП ($n = 1$). Неотложность выполнения ТС соответствовала 1Б классу ($n = 6$) и 2-му классу ($n = 3$) UNOS, НК IIА–Б ст., ФК 4 по NYHA. Возраст доноров (8 мужчин и 1 женщина) составил от 38 до 48 ($42,5 \pm 1,5$) лет. Причиной смерти мозга во всех наблюдениях явилась ОНМК: по геморрагическому типу (4), ОНМК по ишемическому типу (3), ЧМТ (2). Решение об использовании донорских сердец с ГМЛЖ для последующей трансплантации принималось на основании данных ЭКГ, неинвазивного и инвазивного исследования системной гемодинамики, трансторакального и транспищеводного ЭхоКГ исследования, лабораторных признаков повреждения (КФК МВ, тропонин) и дисфункции миокарда (мозговой натрий-уретический пептид).

Результаты

Максимальная дозировка допамина ($n = 8$) за время кондиционирования доноров составила от 2 до 8 ($6,8 \pm 0,8$) мкг/кг/мин. На фоне кондиционирования дозировка допамина была снижена до $3,1 \pm 0,8$ мкг/кг/мин. Данные ЭхоКГ-исследования доноров: КДР ЛЖ 4,6–5,6 ($5,0 \pm 0,2$) см, КДО 121 \pm 8 мл, МЖП 1,5–2,0 ($1,63 \pm 0,06$) см, ФИ ЛЖ 64–74 ($66,3 \pm 1,0$)%. Продолжительность ишемии миокарда составила 139 \pm 6 мин, ИК – 144 \pm 22 мин. Наибольшие дозировки кардиотонических препаратов за время наблюдения составили: допамин 9,6 \pm 0,9 мкг/кг/мин, адреналин 78 \pm 9 нг/кг/мин, добутамин 2–5 мкг/кг/мин. Внутриаортальную баллонную контрпульсацию применили у 5 из 9 реципиентов, включая 3 случая ее превентивного (дооперационного) назначения. Продолжительность ВАБК составила соответственно 1,5–5 ($3,8 \pm 0,8$) суток. Однократную инфузию левосимендана (100 нг/кг/мин) производили у 5 из 9 реципиентов, начиная с 1-х п/о суток. Продолжительность послеоперационной ИВЛ – от 50 мин до 4 суток. В 2 наблюдениях выполнили экстубацию трахеи в операционной. Продолжительность реанимационного периода составила от 5 до 6 ($4,6 \pm 0,5$) суток. Все пациенты выжили и были выписаны из стационара.

Заключение

Исследование продемонстрировало возможность успешного выполнения трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 и более см у выбранной категории реципиентов.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА ОТ ДОНОРОВ СТАРШЕ 40 ЛЕТ

*Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ильин Д.А.,
Пчельников В.В., Ильинский В.А., Кузунева Н.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

В последние годы наметилась тенденция к увеличению трансплантаций сердца (ТС) от доноров старше 40–45 лет. Различные аспекты трансплантаций сердца от доноров этой возрастной категории активно изучаются в связи с необходимостью расширения программы ТС и обеспечения приемлемого уровня ранней и отдаленной выживаемости реципиентов.

Цель исследования

Анализ результатов ТС, выполненных от доноров в возрасте 40 и более лет.

Материалы и методы

В исследование включили 133 реципиента сердца (115 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 73 ($45,5 \pm 1,3$) лет, которым выполнили ТС в период с 01.09.2008 по 01.05. 2012, основным диагнозом явились: ДКМП ($n = 86$, 64,7%), ИБС ($n = 42$, 31,6%), гипертрофическая КМП ($n = 4$, 3,0%), рестриктивная КМП ($n = 1$, 0,8%). Неотложность ТС у 80 (60,2%) соответствовала II классу по алгоритму UNOS, у 11 (8,3%) – IA классу, у 42 (31,6%) – IB классу. Во всех наблюдениях ТС выполняли по методике дистанционного забора. Консервацию сердечного трансплантата осуществляли раствором «Кустодиол» (3–4 л). Продолжительность общей ишемии трансплантата составила от 95 до 278 (166 ± 4) мин, ИК – от 60 до 263 (137 ± 5) мин. Возраст сердечного донора составил от 18 до 50 (34 ± 1) лет.

Результаты исследования

За анализируемый период 46 (34,6%) из 133 ТС выполнено от доноров 40 и старше лет (возраст – $43,8 \pm 0,5$). В 2008 г. количество ТС от доноров старше 40 лет составило 2 (13,3%) из 15, в 2009 г. – 8 (28,6%) из 28, в 2010 г. – 12 (31,6%) из 38, в 2011 г. – 18 (48,6%) из 37, в 2012 г. (по май) – 6 (40%) из 15. Основной причиной смерти мозга у доноров старше 40 лет являлись: ЧМТ ($n = 30$, 65,2%), нетравматическое поражение головного мозга (16, 34,8%). Наибольшая за время кондиционирования кардиотоническая поддержка составила: допамин (73,9%, $n = 34$) – $6,8 \pm 0,9$ мкг/кг/мин и норадреналин (19,6%, $n = 9$) – 216 ± 46 нг/кг/мин, наименьшая (окончание кондиционирования) – допамин (30,4%, $n = 14$) $1,1 \pm 0,2$ мкг/кг/мин и норадреналин (6,5%, $n = 3$) – 210 ± 97 нг/кг/мин. При обследовании сердечного донора в 100% случаев отсутствовали признаки ишемического повреждения миокарда. При ЭхоКГ выявили: левое предсердие – $3,6 \pm 0,1$ см, правый желудочек – $2,6 \pm 0,1$ см, КДР ЛЖ – $4,9 \pm 0,1$ см, КСР ЛЖ – $3,1 \pm 0,1$, КДО ЛЖ – 110 ± 4 мл, КСО ЛЖ – 42 ± 5 мл, УО – 68 ± 4 мл, ФИ ЛЖ – $68 \pm 1\%$. Уровень Hb составил $10,8 \pm 0,5$ г/л, Na^+ – 150 ± 2 ммоль/л, общего белка – 60 ± 3 г/л, тропонина – $0,6 \pm 0,2$ пг/л, предсердного натрийуретического пептида – 230 ± 35 пг/л. У 37 (80,4%) пациентов отмечено неосложненное течение раннего посттрансплантационного периода. Наибольшая за время наблюдения кардиотоническая терапия у этих реципиентов составила: допамин – $7,4 \pm 0,6$ мкг/кг/мин, добутамин – $4,8 \pm 0,4$ мкг/кг/мин, адреналин – 77 ± 6 нг/кг/мин. Продолжительность ИВЛ у этих реципиентов была $1,8 \pm 0,7$ ч, при этом у 23 (50%) реципиентов выполнили раннюю активизацию в условиях операционной. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ составила $4,9 \pm 0,4$ суток. У 19,6% ($n = 9$) реципиентов применили механическую поддержку кровообращения: ВАБК (6,5%, $n = 3$), ЭКМО (13,0%, $n = 6$). Летальность в этой группе

составила 15,2% ($n = 7$). Причиной неблагоприятного исхода явилась необратимая дисфункция сердечного трансплантата (у 8,7%, $n = 4$), сепсис и прогрессирующий синдром полиорганной недостаточности (у 6,5%, $n = 3$).

Заключение

При тщательном соблюдении критериев отбора выполнение трансплантации сердца от доноров старше 40 лет сопровождается удовлетворительными показателями выживаемости реципиентов и способствует расширению программы трансплантации сердца.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Попцов В.Н., Спирина Е.А., Ухренков С.Г.,
Потапенко И.Д., Лотышев А.А., Мошков А.С.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Ретрансплантация сердца (реТС) относится к оперативным вмешательствам высокого операционного риска и характеризуется непредсказуемостью течения интра- и раннего послеоперационного периода, что связано с возможностью развития разнообразных осложнений.

Цель исследования

Анализ анестезиологического пособия и интенсивной терапии у 2 реципиентов, у которых потребовалось выполнение реТС в разные сроки после первичной трансплантации.

Материалы, методы и результаты исследования

реТС была выполнена 2 реципиентам (мужчины, возраст 25 и 27 лет). Интервал между первичной и повторной трансплантацией составил 5,5 лет и 4,5 месяца.

Пациент Т., 25 лет, состояние после ОТТС (5,5 лет). Предтрансплантационная легочная гипертензия 1А (классификации НИИТиЮ). Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Состояние после стентирования ПМЖВ (2 стента). НК 2Б, ФК 4 по NYHA. Хр. гломерулонефрит (IgA-нефропатия). Индекс массы тела 28,6 кг/м². Неотложность выполнения реОТС соответствовала 1А статусу по UNOS. Длительность дооперационной кардиотонической терапии составила 26 суток (допамин 3–4 мкг/кг/мин). Ишемия трансплантата 159 мин. Продолжительность анестезии составила 6 ч 15 мин, оперативного вмешательства – 4 ч, ИК – 127 мин. Использовали схему сбалансированной многокомпонентной анестезии, включавшей применение пропофола (809 мг), фентанила (1500 мкг), рокурония бромид (172 мг). Наибольшая за время операции кардиотоническая терапия составила: адреналин 100 нг/кг/мин, допамин 6 мкг/кг/мин; на момент окончания операции – адреналин (45 нг/кг/мин) и допамин (6 мкг/кг/мин). Экстубацию трахеи выполнили через 48 мин после окончания операции. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила 2 суток.

Пациент Л., 27 лет. Состояние после ОТС (4,5 месяца). Дисфункция сердечного трансплантата. НК 3-й ст., ФК 4 по NYHA. Индекс массы тела 16,1 кг/м². Хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ. Неотложность выполнения реОТС соответствовала 1Б статусу по UNOS. Длительность дооперационной кардиотонической терапии составила 38 суток (допамин 4–6,5 мкг/кг/мин). Ишемия трансплантата 180 мин. Продолжительность анестезии составила 9 ч 40 мин, оперативного вмешательства – 6 ч, ИК – 180 мин. Сбалансированная многокомпонентная анестезия: пропофол (527 мг), фентанил (1600 мкг), рокурония бромид (172 мг). Течение предперфузионного периода характеризовалось выраженной сердечной недостаточностью, потребовавшей применения адреналина (100 нг/кг/мин), доamina (6 мкг/кг/мин), добутамина (10 мкг/кг/мин), а также преждевременного начала ИК. Постперфузионный период осложнился развитием массивной кровопотери (4000 мл), что потребовало инфузионно-трансфузионной терапии (эритромаcса 1260 мл, свежезамороженная плазма 3930 мл) и послужило одной из причин развития СПОН в раннем посттрансплантационном периоде. Послеоперационная ИВЛ составила 6 суток. С целью коррекции СПОН применили постоянную вено-венозную гемофильтрацию (8 суток), 2 сеанса ЛПС-адсорбции. Послеоперационное лечение в условиях ОРИТ – 39 суток.

Заключение

Течение периоперационного периода при повторной трансплантации сердца определяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента, начальной функцией повторного сердечного трансплантата, возможными интра- и послеоперационными осложнениями, а также эффективностью интенсивной терапии, направленной на профилактику и коррекцию полиорганых расстройств.

ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В КАРДИОАНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Селюн Ю.А., Валентюкевич А.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

Острая правожелудочковая недостаточность (ПЖН) после операции на сердце продолжает оставаться одной из основных причин смертности в кардиохирургии, и по некоторым данным летальность достигает 70–75%.

В РНПЦ «Кардиология» выработана стратегия, которая сводит к минимуму риск послеоперационной ПЖН. Данная стратегия направлена на профилактику острой ПЖН. Основные мероприятия, которые снижают риск тяжелой послеоперационной ПЖН включают: 1) выбор времени от начала заболевания для хирургической коррекции, 2) оптимизация защиты миокарда (использование кровяной кардиоopleгии), 3) избирательное применение инодилататоров в интраоперационном периоде (титрование милринона, добутамина или левосимендана на этапе ИК), 4) отказ от либеральной стратегии переливания крови и использования старых продуктов крови, применение кровесберегающих технологий.

При развитии острой послеоперационной ПЖН основными лечебными мероприятиями являются: 1) этиотропная терапия, 2) оптимизация преднагрузки, 3) лечение синдрома малого сердечного выброса (СМСВ), 4) восстановление синусового ритма либо атриовентрикулярной «синхронии», 5) ИВЛ.

Для контроля терапии используются данные измерений центральной гемодинамики при помощи катетера Swan-Ganz, а также результаты ЭхоКГ.

Этиотропная терапия включает в себя: 1) устранение хирургического дефекта (например, стеноза легочной артерии), 2) проведение реперфузионной терапии при инфаркте ПЖ, 3) антикоагулянтную терапию или тромбэмболектомию при ТЭЛА, 4) лечение легочной гипертензии силденафилом, инодилататорами, 5) антибактериальную терапию эндокардита, 6) оптимизацию функции ЛЖ.

Оптимизация преднагрузки для ПЖ: 1) ограничение объема жидкости с отрицательным водным балансом 0,5–1 литр в сутки, 2) использование петлевых диуретиков, 3) применение продленной вено-венозной гемофильтрации.

Восстановление синусового ритма либо атриовентрикулярной «синхронии» достигается фармакологической либо электрической кардиоверсией, установкой предсердно-желудочкового ЭКС.

При установке параметров ИВЛ избегается инспираторное давление выше 30 мм рт. ст., autoPEEP, гиперкапния, ацидоз, гипоксемия.

Лечение СМСВ: 1) использование инодилататоров (добутамин, милринон, левосимендан), инопрессоров (адреналин, норадреналин), а также их комбинации, 2) применение механических устройств поддержки сердца (внутриаортальная баллонная контрпульсация, экстракорпоральная мембранная оксигенация, обход ПЖ).

Выводы

Применение комплекса профилактических мероприятий, а также раннее устранение дисфункции ПЖ снижает частоту рефрактерной послеоперационной ПЖН. Это является особенно важным у пациентов с высокой степенью операционного риска, таких как ишемическая либо дилатационная кардиомиопатия, митральные пороки, имплантация обхода ЛЖ, трансплантация сердца.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Селюн Ю.А., Валентюкевич А.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск

Основными причинами кровотечения в кардиохирургии являются: 1) дооперационный прием антикоагулянтов и антиагрегантов, 2) дисфункция эндотелия, 3) длительное искусственное кровообращение, 4) тромбоцитопения, тромбоцитопатия, 5) применение гепарина, протамина, 6) дефицит факторов в результате гемодилюции и повышенного потребления, 7) гипотермия, 8) гиперфибринолиз, 9) нерациональное использование вакуумных дренажей во время операции (повреждение форменных элементов крови), 10) неадекватный хирургический гемостаз, 11) длительный контакт крови с внешним воздухом.

Главными параметрами тромбоэластограммы являются: 1) CT (clotting time), 2) CFT (clot formation time), 3) MCF (maximum clot firmness) 4) A_x – значение амплитуды (или плотности сгустка), полученное в разные моменты времени (например, на 10 мин), 5) ML (maximum lysis).

Для дифференциальной диагностики основной патологии гемостаза используются 5 тестов ROTEM анализа: INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTM, APTEM.

Исходя из характера патологии и объема оперативного вмешательства в РНПЦ «Кардиология» выработаны основные показания к использованию ТЭГ для кардиохирургических пациентов: 1) пациенты высокого риска (экстренная хирургия, реоперации, операции на аорте, пациенты с многоклапанной коррекцией, пациенты с искусственными желудочками, операции с предполагаемым циркуляторным арестом, пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью), 2) длительное искусственное кровообращение более 180 мин, 3) повышенный геморраж после нейтрализации гепарина и в послеоперационном периоде.

Разработана основная схема ROTEM диагностики. Тестами первой линии являются INTEM и EXTEM. При нормальных показателях дополнительных тестов не проводится, а продолжающееся кровотечение считается хирургическим. Если CT удлиняется, то анализируем тест HEPTM и сравниваем с INTEM. При нормализации CT в HEPTM диагностируем наличие свободного гепарина и вводим протамин. При таком же удлинении CT в HEPTM диагностируем недостаток факторов свертывания или передозировку протамина. При этом вводим СЗП. Если в INTEM, EXTEM отмечается удлинение CFT и снижение плотности сгустка (MCF, A₁₀), выполняем тест FIBTEM. При этом, если MCF в FIBTEM также снижается, диагностируем гипофибриногеномию и вводим криопреципитат. Но при нормальных показателях MCF и A₁₀ в FIBTEM (при сниженной плотности сгустка и удлинении CFT в INTEM, EXTEM, HEPTM) диагностируем тромбоцитопению и вводим концентрат тромбоцитов. Для диагностики гиперфибринолиза и назначения аprotинина используем показатель ML на 60-й минуте. Лечение проводим только при продолжающемся кровотечении.

Таким образом, применяя различные тесты ТЭГ, мы дифференцированно подходим к проводимой терапии, при этом сокращая использование донорских компонентов крови.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ (ЭКМО) В КАРДИОХИРУРГИИ И ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ

*Попцов В.Н., Захаревич В.М., Лавренов П.Г., Спирина Е.А.,
Потапенко И.Д., Кузугева Н.А., Еремеева О.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Анализ результатов применения ЭКМО с целью коррекции выраженных расстройств газообменной функции легких и/или нарушения насосной функции сердца, развившихся у кардиохирургических больных или при подготовке и выполнении трансплантаций жизненно важных органов.

Материалы и методы

В исследование включили 34 больных (22 мужчины и 12 женщин) в возрасте от 16 до 79 (53 ± 3) лет. Показаниями для веновенозной ЭКМО (ВВ-ЭКМО) являлись грубые нарушения газообменной функции легких; для веноартериальной ЭКМО (ВА-ЭКМО) – резистентная к медикаментозной терапии острая/хроническая сердечная недостаточность различной этиологии; для самопоточной артериовенозной ЭКМО (АВ-ЭКМО) – ОДН с выраженной гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.) без или в сочетании с умеренной гипоксемией ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ мм рт. ст.).

Результаты исследования

Показанием для проведения ВВ-ЭКМО ($n = 4$) явилась ОДН, развившаяся вследствие двусторонней полисегментарной пневмонии, сопровождавшейся выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2 58 \pm 3$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 88 \pm 1\%$), гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 58 \pm 4$ мм рт. ст.). Через 1 ч после начала ВВ-ЭКМО выявили увеличение ($p < 0,05$) PaO_2 до 87 ± 2 мм рт. ст., SaO_2 до $97 \pm 1\%$, уменьшение ($p < 0,05$) PaCO_2 до 38 ± 2 мм рт. ст. Стойкий эффект на артериальную оксигенацию и уровень PaCO_2 сохранялся у 2 из 4 пациентов на протяжении всего периода наблюдения. В 2 наблюдениях потребовался перевод с ВВ- на ВА-ЭКМО в связи с прогрессированием ОШН. Продолжительность ЭКМО – $7,3 \pm 0,9$ суток, выживаемость – 25% (1 из 4 пациентов). Основной причиной неблагоприятного исхода явилось развитие ИТШ и прогрессирование СПОН. С целью коррекции посткардиотомной ОШН ВА-ЭКМО применили у 13 пациентов. В 9 (68%) наблюдениях использовали центральную методику канюляции, в 4 (32%) – периферическую. Продолжительность применения ВА-ЭКМО составила $6,4 \pm 0,2$ суток. В связи со стойким регрессом посткардиотомной ОШН прекратить ВА-ЭКМО удалось у 5 (39,5%) из 13 пациентов. Госпитальная летальность составила 68,2% ($n = 9$). ВА-ЭКМО в качестве моста к трансплантации сердца (ТС) применили у 8 пациентов и в качестве моста к реОТС у 2 пациентов. В 4 наблюдениях выполнили ТС и в 1 случае – реТС. Продолжительность ВА-ЭКМО до ТС/реТС составила от 16 ч до 8 ($5,4 \pm 1,6$) суток. В 2 наблюдениях ВА-ЭКМО применили с целью коррекции гемодинамических нарушений, обусловленных первичной дисфункцией сердечного трансплантата. Продолжительность ВА-ЭКМО составила $4,5 \pm 0,5$ суток. Все пациенты выжили. В 1 наблюдении ВА-ЭКМО (периферическая методика канюляции) использовали при остром вирусном миокардите, осложнившимся развитием кардиогенного шока. Продолжительность ВА-ЭКМО – 11 суток. Больная выписана из стационара. Через 1 ч после начала самопоточной АВ-ЭКМО ($n = 1$) выявили уменьшение ($p < 0,05$) PaCO_2 с $82,4 \pm 3,7$ до

$53,7 \pm 4,9$ мм рт. ст., увеличение ($p < 0,05$) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ с 122 ± 6 до 175 ± 11 мм рт. ст., повышение рН с $7,29 \pm 0,01$ до $7,33 \pm 0,02$. Продолжительность применения – 3,0–5,5 ($4,6 \pm 0,4$) суток. Все пациенты выжили.

Заключение

ЭКМО является эффективной мерой экстракорпоральной коррекции выраженных расстройств газообменной функции легких и/или насосной функции сердца у кардиохирургических больных, потенциальных реципиентов и реципиентов жизненно важных органов. Результативность применения ЭКМО определяется обратимостью вышеперечисленных расстройств, возможностью стойкого разрешения мультиорганных нарушений и инфекционных осложнений у данной категории больных.

САМОПОТОЧНАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Попцов В.Н., Потапенко И.Д., Лавренов П.Г.,
Ухренков С.Г., Лотышев А.А., Еремеева О.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Оценка эффективности применения самопоточной артериовенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у кардиохирургических больных с острой гиперкапническо-гипоксемической дыхательной недостаточностью, развившейся в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включили 5 взрослых кардиохирургических пациентов с выраженной ОДН и респираторным ацидозом. Применили самопоточную артериовенозную ЭКМО (iLA, NovaLung GmbH, Германия). Канюли для ЭКМО устанавливали пункционным методом в левую бедренную артерию (13 F) и правую бедренную вену (15 F). Показания для применения: $p\text{H}_a < 7,30$, $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст., несмотря на проведение ИВЛ с дыхательным объемом (V_t) $> 8,0$ мл/кг, ЧД > 25 в мин.

Результаты

Показания для применения самопоточной ЭКМО возникли на 1–3-и послеоперационные сутки. Через 1 ч после начала отметили уменьшение ($p < 0,05$) PaCO_2 (с 82 ± 4 до 47 ± 5 мм рт. ст.) с одновременным увеличением ($p < 0,05$) $p\text{H}_a$ (с $7,203 \pm 0,052$ до $7,388 \pm 0,071$) и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (с 122 ± 12 до 185 ± 17 мм рт. ст.). Через 24 ч зарегистрировали стабильное улучшение газового состава артериальной крови (PaCO_2 37 ± 2 мм рт. ст., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 303 ± 12 мм рт. ст.) и кислотно-основного состояния ($p\text{H}_a$ $7,429 \pm 0,063$), что создало предпосылки для снижения FiO_2 (с 0,7 до 0,5) и напряженности режимов ИВД. V_t снизили ($p < 0,05$) с $11,4 \pm 0,6$ до $7,2 \pm 0,4$ мл/кг, ЧД – с 23 ± 3 до 12 ± 2 в мин. Кровоток (Q_b) по контуру самопоточной ЭКМО составил $1,08 \pm 0,03$ л/мин, поток свежего газа через оксигенатор (Q_g) – $7,2 \pm 0,7$ л/мин. Продолжительность применения самопоточной ЭКМО составила от 3 до 5 суток, ИВЛ – 2–7 суток. У 2 из 5 пациентов экстубацию трахеи выполнили на фоне применения самопоточной ЭКМО. Все пациенты выжили. Продолжительность лечения в условиях ОРИТ составила $6,3 \pm 0,5$ суток.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что самопоточная артериовенозная ЭКМО (iLA, Novalung) является эффективным и безопасным методом при выраженной гиперкапническо-гипоксемической острой дыхательной недостаточности, развившейся после кардиохирургических вмешательств.

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ УРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Крстич М., Зилькарнаев А.Б., Ватазин А.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Одним из наиболее часто встречающихся осложнений раннего послеоперационного периода после осуществления трансплантации почки являются инфекционно-воспалительные урологические осложнения, которые нередко служат факторами риска развития bacteriemia и могут оказать влияние на восстановление функции ренального трансплантата.

Наличие сопутствующих заболеваний у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), аномалий развития почек, сахарного диабета, пузырно-мочеточниковых рефлюксов, интравезикальной обструкции и т. д., т. е. состояний, приведших к гибели собственных почек, также утяжеляет течение инфекционно-воспалительных осложнений мочевых путей. Поэтому коррекция выявленных изменений должна быть произведена до трансплантации. Следует учесть, что у данной категории больных за долгие годы болезни сформирована толерантность к проводимой ранее антибактериальной терапии, что позволяет предположить наличие у них высокорезистентной флоры.

Цель исследования – включить и оценить метод экстракорпоральной детоксикации в виде адсорбции эндотоксина в крови как предтрансплантационной подготовки данной категории больных.

В исследовании в основную группу были включены 10 пациентов, причиной тХПН у которых явились урологические заболевания (воспалительные – хронический пиелонефрит – 5 больных, врожденные – рефлюкс-нефропатия – 2 больных, обструктивные нефропатии – нефролитиаз – 3 больных). При микробиологическом исследовании крови и мочи у всех больных в основном была выявлена грамотрицательная микрофлора. В группу сравнения вошли 8 пациентов, которые получали общепринятую консервативную терапию. Нами не учитывалась последовательность назначения препаратов группы карбапенемов, цефалоспоринов и фторхинолонов в качестве антибактериальной терапии.

На 21,3% отмечалось уменьшение количества послеоперационных инфекционных и гнойно-септических осложнений после включения в комплекс лечебных мероприятий адсорбции эндотоксина. У 61,5% больных основной группы отмечено снижение количества бактерий в посевах мочи (до 30 000 КОЕ/мл) на пятые сутки после проведения процедуры, тогда как в группе сравнения только у 41,7% больных. Отмечен регресс клинических проявлений системной воспалительной реакции, положительная динамика в состоянии больных, что дало нам возможность выполнить у больных с хроническими рецидивирующими инфекционно-воспалительными урологическими заболеваниями планово вторым этапом адекватную хирургическую санацию (по показаниям нефрэктомии либо билатеральную нефрэктомии).

Первые результаты исследования свидетельствуют, что включение адсорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий в комплекс предтрансплантационных лечебных мероприятий позволяет повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии и снизить частоту возникновения послеоперационных осложнений при трансплантации почки.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Попцов В.Н., Родионова Т.Ю., Спирина Е.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования. Совершенствование анестезиологического пособия и послеоперационного обезболивания при трансплантации почки (ТП) путем разработки протокола дифференцированного подхода к применению эпидуральной анальгезии (ЭА).

Материалы и методы. В исследование включили 105 (49 женщин и 56 мужчин) пациентов в возрасте от 19 до 58 (33 ± 8) лет. Пациенты были разделены на две группы: группа общей анестезии с ЭА (основная группа, $n = 42$) и группа общей анестезии (контрольная группа, $n = 63$). В основной группе катетеризировали эпидуральное пространство на уровне Th_{10} – Th_{11} или Th_{11} – Th_{12} . Решения о начале применения эпидуральной анальгезии (во время или после операции) принимали в зависимости от состояния системной гемодинамики и уровня АД. Показанием для начала применения эпидуральной анестезии считали стабильный уровень систолического АД >140 мм рт. ст. и среднего АД >80 мм рт. ст. и ЦВД >4 мм рт. ст.

Результаты. В основной группе для индукции анестезии использовали пропофол ($2,4 \pm 0,2$ мг/кг), фентанил ($2,8 \pm 0,1$ мкг/кг), для миорелаксации – цисатракуриум бромид ($0,17 \pm 0,2$ мг/кг). У 15 (35,7%) из 42 пациентов основной группы имелись гемодинамические условия для раннего интраоперационного начала применения ЭА, у 26 (61,9%) – для послеоперационного. В 1 наблюдении (2,3%) в связи с нестабильным уровнем АД вынуждены были отказаться от использования ЭА. У пациентов с ранним интраоперационным применением ЭА скорость интраоперационного введения 0,2% раствора ропивакаина составила 4–12 (8 ± 2) мл/ч, объем введенного 0,2% раствора ропивакаина на момент пробуждения – 34 ± 3 мл, скорость послеоперационного введения – 6–15 (10 ± 2) мл/ч, продолжительность послеоперационного применения ЭА – 23 ± 2 ч. При отсроченном интраоперационном применении ЭА введение 0,2% раствора ропивакаина начинали за 38 ± 5 мин до окончания операции, скорость интраоперационного введения 0,2% раствора ропивакаина составила 5–10 мл/ч (в среднем 7 ± 1 мл/ч), объем введенного 0,2% раствора ропивакаина на момент пробуждения был 6 ± 2 мл, в послеоперационном периоде местный анестетик вводился со скоростью 9 ± 3 мл/ч на протяжении 21 ± 4 ч. Применение ЭА в качестве компонента общей анестезии снижало ($p < 0,05$) потребность не только в опиоидных анальгетиках, но и в гипнотиках. Суммарная средняя доза введенного интраоперационно фентанила составила $9,2 \pm 0,3$ мкг/кг в основной группе, $11,7 \pm 0,5$ мкг/кг – в контрольной группе. Средний объемный процент изофлюрана был $0,9 \pm 0,1$ об.% в основной группе и $1,1 \pm 0,2$ об.% в контрольной группе. Суммарная средняя доза введенного интраоперационно пропофола составила $19,5 \pm 0,3$ мг/кг в основной группе и $24,8 \pm 0,8$ мг/кг в контрольной группе. При пробуждении и в послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы (в 84%) чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов основной группы (в 29%), отмечалась АГ, требовавшая применения внутривенных вазодилататоров. Адекватный уровень распространения обезболивания (ВАШ ≤ 3 баллов) наблюдали у 37 (90,3%) реципиентов почки. В основной группе отсутствие моторного блока (0 баллов по шкале Bromage) зарегистрировали у 34 (82,9%) реципиентов, моторный блок 1-й степени – у 6 (14,6%), моторный блок 3-й степени – у 1 пациента (2,4%).

Заключение. Применение эпидуральной анальгезии при трансплантации почки является эффективным методом интра- и послеоперационного обезболивания, но требует дифференцированного подхода в зависимости от состояния системной гемодинамики у реципиента.

ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

Вабищевич А.В., Бирюлина Н.Ю., Ушакова И.А.

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Трансплантации почки у маленьких детей (до 4–5 лет) являются эксклюзивными в России и даже в ведущих клиниках мира.

Цель исследования

Анализ особенностей периоперационного анестезиологического обеспечения трансплантации почки у маленьких детей в возрасте до 5 лет.

Материал и методы

Исследования проведены у 48 пациентов в возрасте от полугода до 5 лет ($2,8 \pm 1,51$), оперированных по поводу трансплантации почки от живых родственных доноров. Средний вес пациентов составил $13,0 \pm 6,34$ кг, средний рост – $91,8 \pm 17,35$ см, площадь поверхности тела $0,6 \pm 0,20$ м². Все пациенты (ASA IV) оперированы по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности в исходе дисплазии почек, гидронефроза и пр. Операции проводили в условиях общей сбалансированной анестезии с ИВЛ и ингаляционными анестетиками – изофлураном и севофлураном. Продолжительность операций составила $294 \pm 73,87$ мин, анестезий – $402 \pm 92,4$ мин. Инвазивно регистрировали АД и ЦВД, в 12 случаях с целью изучения центральной гемодинамики использовали катетер Swan-Ganz.

Результаты

На начальном этапе анестезии (от момента поступления пациента в операционную до разреза) отмечалась неустойчивая гемодинамика с тенденцией к гипотензии во время индукции и выраженной тахикардией на фоне исходной гиповолемии (ЦВД – $+0,2$ – $1,0$ mm Hg). На фоне проводимой инфузионной терапии период от разреза до билатеральной нефрэктомии характеризовался стабильной гемодинамикой (снижение ЧСС, АД_{ср}, увеличение ЦВД до $6,1$ mm Hg при средней скорости инфузии $40,0$ мл/(кг·ч⁻¹). Сердечный индекс (СИ) увеличился на 63% с $4,7 \pm 0,76$ до $7,5 \pm 0,93$ л/(мин·м²), отмечены стабильные показатели индексов ударной работы левого (ИУРЛЖ) и правого (ИУРПЖ) желудочков. Период от билатеральной нефрэктомии до момента включения трансплантируемой почки в кровоток характеризовался увеличением скорости инфузии до $112,3$ мл/(кг·ч⁻¹). Снятие зажимов с аорты и НПВ способствовало увеличению преднагрузки и повышению СИ на 84% по сравнению с исходными цифрами, т. е. до $8,7 \pm 0,91$ л/(мин·м²). Показатели ИУРЛЖ и ИУРПЖ возрастали соответственно на 69 и 39%. ЦВД повышалось на 38%. Отмечена тенденция к значительному снижению ОПСС с $884,0$ до $608,6$ дин·с·см² на момент пуска кровотока. Проведение плазмафереза сразу после реперфузии, параллельно продолжающемуся хирургическому вмешательству, не сопровождалось значимыми изменениями основных гемодинамических параметров. Функцию трансплантированной почки оценивали по первичной функции. Интраоперационный диурез был отмечен у 17 пациентов (36%). К исходу первых суток восстановление функции почки наблюдали у 44 пациентов (92%). Все пациенты были экстубированы в операционной после окончания операции. Пациенты, проходившие гемодиализ в день операции или накануне, имели значительно большие сложности в плане поддержания стабильной гемодинамики.

Выводы

На фоне адекватной и достаточно стабильной анестезии состояние центральной гемодинамики определяется этапом операции, корректностью проводимой инфузионно-трансфузионной терапии, а также исходным состоянием ребенка (проведением перитонеального диализа или сеанса программного гемодиализа).

ОСЛОЖНЕНИЯ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Юшина Е.Г., Быков А.Ю., Григоров Е.В., Зяблицкая Е.М., Коробейникова М.А.

ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

Как известно, большое влияние на выживаемость трансплантатов оказывают осложнения ближайшего послеоперационного периода. Особое значение имеют хирургические, иммунологические и инфекционные осложнения.

В нашей клинике преимущественно выполняются трансплантации трупной почки. Так, в период 2007–2012 гг. выполнено 3 трансплантации почки от живого родственного донора и 211 пересадок трупной почки. В течение последних лет в Новосибирске отмечено увеличение количества трансплантаций почки: в 2007 г. выполнено 18 операций, в 2008 г. – 33, в 2009 г. – 45, в 2010 г. – 65. Лишь в 2011 г. имело место снижение количества операций (39 АТП), что было обусловлено нехваткой донорских органов. С января по апрель 2012 г. выполнено 14 трансплантаций.

Результаты выживаемости пациентов и трансплантатов в нашей клинике сопоставимы с таковыми в мире. Однолетняя выживаемость трансплантатов почки в период 2007–2012 гг. составляет 90,8%, реципиентов – 93,6%. Трехлетняя выживаемость трансплантатов – 88,2%, реципиентов – 92,8%.

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде отмечены у 16,8% больных. В структуре осложнений отторжения трансплантата почки составили 25,8%, мочевые затеки – 16,7%, инфекционные осложнения (в т. ч. вирусные инфекции) – 16,1%, кровотечения – 12,4%, стриктуры уретероцистоанастомоза – 7,1%, лимфорей – 5,4%, тромбозы сосудов трансплантата – 5,3%, острая нефротоксичность СНИ – 2,8%, подкожная эвентрация тонкой кишки – 2,8%, перфорация толстой кишки – 2,8%, острая сердечная недостаточность – 2,8%. При этом в группе пациентов с осложнениями ближайшего послеоперационного периода годовая выживаемость трансплантатов составила 67,3 против 93,6% в группе без осложнений ($p < 0,005$).

Таким образом, улучшить выживаемость трансплантатов возможно, уменьшив частоту осложнений ближайшего послеоперационного периода. Так, в нашем центре с целью профилактики несостоятельности, обструкции мочеточника во всех случаях осуществляется стентирование мочеточника трансплантата на 7–10 дней. Для уменьшения сосудистых тромбозов и предупреждения ДВС-синдрома после операции особое внимание уделяется пациентам с предшествующими нарушениями в системе гемостаза. Всем пациентам проводится антибактериальная профилактика инфекционных осложнений, а также мониторинг СМV (ИФА и ПЦР) у донора и реципиента. В подавляющем большинстве случаев мы осуществляем индукцию иммуносупрессии базиликсимабом. Выбор ингибитора кальциневрина проводится с учетом иммунного статуса пациента (возраст, уровень предсуществующих антител, предшествующие трансплантации и т. д.) Тщательный лекарственный мониторинг ингибиторов кальциневрина позволяет снизить риск отторжения трансплантированной почки и нефротоксичности препаратов.

ОСЛОЖНЕНИЯ БЛИЖАЙШЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ РОДСТВЕННОЙ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ

**Волынчик Е.П., Большаков Л.В., Каабак М.М.,
Богомолова Н.С., Балакирев Э.М.**

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. ак. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

За период с 2007-го по 2010 гг. родственная трансплантация выполнена 154 реципиентам. Возраст больных колебался от 1 года до 50 лет. Нами применялся четырехкомпонентный протокол иммуносупрессии следующими препаратами: кэмпас, кортикостероиды, СуА, селлсепт, програф, адваграф, майфортик, неорал.

Всем больным за 15 минут до вводного наркоза проводилась антибиотикопрофилактика цефотаксимом в комбинации с ванкомицином. В дальнейшем профилактический курс продолжался до удаления дренажей (от 3 до 5 дней).

У 31 (20,1%) больного в послеоперационном периоде развились осложнения. Инфекционно-гнойные осложнения наблюдали у 20 (13,0%) пациентов: сепсис – у 4 (2,6%), раневую инфекцию – у 3 (1,9%), пневмонию – у 5 (3,2%), пиелонефрит – у 7 (4,5%), туберкулез – у 1 (0,6%). У 11 (7,5%) больных выявлены неинфекционные осложнения, которые не были связаны с бактериальной и/или грибковой инфекцией.

Среди вышеуказанных бактериологических анализов более 95% приходилось на исследования мочи. При инфекциях мочевыводящих путей преимущественно изолировали грамотрицательную микрофлору. В раннем послеоперационном периоде (от 2 дней до 3 месяцев) у 11,0% пациентов выявлялась высокая степень ($100\ 000$ и более микробных тел в 1 мл мочи) бактериурии. При этом доминировали такие возбудители, как *P. aeruginosa* (18,8%), *K. pneumoniae* (16,5%), *E. coli* (12,0%) и *E. cloacae* (11,3%). Из грамположительных бактерий выделялись *S. epidermidis* (7,1%) и микроорганизмы рода *Enterococcus* (4,6%). Грибы рода *Candida* высеивались достаточно редко (5,9%).

При клинических симптомах у пациентов исследовали мочу на микрофлору, после чего незамедлительно назначали эмпирическую антибактериальную/противогрибковую терапию. В дальнейшем после выделения микрофлоры, ее идентификации и определения чувствительности к антибиотикам терапия корректировалась.

Нами отмечено более гладкое течение послеоперационного периода, реже наблюдали отторжение трансплантатов. С учетом данных анализа выделенной микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам были разработаны оптимальные схемы профилактики и режимы дозирования антибиотиков, которые позволили снизить частоту инфекционных осложнений до 13,0%, раневой инфекции – до 1,9%.

СЕЛЕКТИВНАЯ СОРБЦИЯ ЦИТОКИНОВ В КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

*Ватазин А.В., Василенко И.А., Зулькарнаев А.Б.,
Артемов Д.В., Кантария Р.О.*

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Ишемическое повреждение донорской почки – комплексный, каскадный, многостадийный процесс. В патогенезе ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП) большое значение имеют не только повреждение клеток и их прямые межклеточные взаимодействия, но и циркулирующие факторы, поскольку после включения в кровоток трансплантированной почки происходит поступление в сосудистое русло реципиента большого количества продуктов ишемического и реперфузионного повреждения. Реакции, происходящие в ПАТ, подвергнутом реперфузии, опосредуются различными видами медиаторов. Из них основными регуляторами воспаления, экспрессии молекул адгезии и активации лейкоцитов являются цитокины. Известно, что селективное блокирование или удаление цитокинов способно ослабить тяжесть ИРП.

Цель

Оценить цитокиновый профиль в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации почки, а также эффективность сорбции цитокинов в коррекции синдрома ишемии/реперфузии.

Материалы и методы

В исследование включено 17 реципиентов ПАТ, которым проведена сорбция цитокинов (основная группа), и 17 реципиентов, у которых сорбция не осуществлялась. Концентрацию цитокинов определяли в крови до операции, после пуска почки в кровоток, а также через 6, 12 и 24 часа. Для определения цитокинов применяли наборы реактивов для иммуноферментного анализа производства ООО «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург. Плазмофильтрацию с сорбцией цитокинов проводили на аппарате Lynda (Bellco, Италия) с гемофильтром и сорбентом Mediasorb-Selecta. Проведено по 2 процедуры длительностью 6–8 часов с интервалом в сутки.

Результаты

Среднее время холодовой ишемии составило $11,4 \pm 3,4$ часа. Синдром ишемии/реперфузии сопровождался массивным выделением цитокинов в циркуляторное русло, пик которого приходился на 4–6 часов после возобновления кровотока в трансплантированной почке. Сорбция цитокинов приводила к закономерному снижению их концентрации сразу после процедуры. При этом выявлена умеренная связь выраженности гиперцитокинемии и длительности холодовой и вторичной тепловой ишемии. У части больных отмечено повторное повышение концентрации цитокинов после сорбции. Мы пока не нашли объяснения данному факту. В целом в основной группе мы отметили более раннее восстановление функции трансплантированных почек, меньшее число проведенных диализов после трансплантации.

Выводы

Трансплантированная почка неизбежно подвергается ишемическому и реперфузионному повреждению, что сопровождается значительным повышением концентрации цитокинов в крови. Коррекция гиперцитокинемии может улучшить результаты трансплантации почек.

СЕЛЕКТИВНЫЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Сепсис после трансплантации почки сопровождается стабильно высокой летальностью. Улучшение результатов лечения сепсиса возможно путем применения методов экстракорпоральной детоксикации.

Цель

Оценить эффективность применения селективной сорбции эндотоксина и селективной сорбции цитокинов при сепсисе после трансплантации почки.

Материалы и методы

Диагноз сепсиса установлен на основании критериев ACCP/SCCM. Оценивали тяжесть состояния и предполагаемую вероятность летального исхода по шкале APACHE II при поступлении или в день манифестации сепсиса, а также на первые и пятые сутки лечения. Также оценивали 30-дневную летальность. У всех больных применялся стандартный протокол иммуносупрессии, включающий програф, микофенолата мофетил, преднизолон. В исследование вошли 40 пациентов с сепсисом различной этиологии: острый пиелонефрит трансплантата, урологические осложнения после трансплантации почки, бактериальные пневмонии. Больным основной группы (20 пациентов) проводили 2 сеанса сорбции эндотоксина длительностью 2 часа каждый с интервалом 24 часа. Сорбент – Toraymixin PMX-20R (Toray). У 7 пациентов лечение также было дополнено сорбцией цитокинов на аппарате Lynda (Bellco) с гемофильтром и сорбентом Mediasorb-Selecta. Проведено по 2 процедуры длительностью 7–10 часов с интервалом в сутки.

Результаты

Исходная тяжесть состояния достоверно не различалась в двух группах. Сорбция эндотоксина закономерно снижала его концентрацию сразу после процедуры, что клинически сопровождалось у части больных улучшением состояния (стабилизация гемодинамики, снижение потребности в вазопрессорной поддержке). У выживших больных концентрация цитокинов снижалась, как правило, через 12–24 часа. У умерших больных наблюдалась возвратная гиперцитокинемия. Однако даже у умерших больных уровень эндотоксина не достиг исходного. Самая высокая эффективность сорбции эндотоксина была отмечена при изолированном грамотрицательном сепсисе. При смешанном или грамположительном сепсисе не отмечено достоверной динамики состояния, несмотря на то что у всех больных был повышенный уровень эндотоксина в крови. У 7 пациентов в связи с сохраняющейся гиперцитокинемией и отсутствием эффекта от сорбции эндотоксина были проведены сеансы сорбции цитокинов. У 5 больных после процедуры отмечено улучшение состояния. У 2 больных эффект от лечения был непродолжительный и в течение 1–2 суток наступил смертельный исход. В основной группе отмечена достоверно более высокая выживаемость, чем в группе сравнения.

Выводы

Применение экстракорпоральных методов гемокоррекции повышает эффективность лечения сепсиса. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для разработки наиболее рациональной тактики их применения.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СОРБЦИОННЫХ МЕТОДИК У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Крстич М., Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В., Базаев В.В., Прокопенко Е.И.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Эффективное лечение у больных с гнойно-септическими осложнениями после трансплантации почки является одной из актуальных проблем в современной клинической трансплантологии. Для решения этой проблемы используют медикаментозное лечение. Но при этом процент выявляемых осложнений среди данного контингента больных остается стабильно высоким. В этой связи ведутся поиски современных эффективных методов лечения.

Цель

Оценка эффективности применения современных сорбционных методик в сочетании с антибактериальной и инфузионной терапией.

Методы

Больной Л., 1947 г. р., с диагнозом: хронический гломерулонефрит (морфологически не подтвержден). Мочекаменная болезнь. Хроническая болезнь почек 5-й стадии. Артериальная гипертензия. Анемия. 20.01.2010 была выполнена аллогенная трансплантация почки. Течение раннего посттрансплантационного периода – без существенных особенностей. Креатинин сыворотки – 0,13 ммоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л, УЗИ почечного трансплантата – без особенностей. Концентрация такролимуса в крови – 9,8 нг/мл. Через неделю после выписки (28.02.2010) резкое ухудшение состояния, наблюдается бурное развитие и тяжелое течение острого тубулоинтерстициального нефрита трансплантата с развитием бактериемического шока и ОПН. При этом у пациента, кроме иммуносупрессивной терапии, не было выявлено явных факторов риска развития посттрансплантационных инфекций мочевой системы. У данного больного применено новое комплексное лечение, сочетающее современные сорбционные методики с медикаментозной и инфузионной поддержкой. Больному было проведено 2 процедуры длительностью 120 минут каждая через 24 часа на аппарате Hügler ultima (Kimal, Великобритания) на колонках для удаления эндотоксина Toxamuxin TM (Toxay, Япония). Для проведения прямой гемоперфузии использовался двухпросветный катетер. Хотя идентифицировать возбудителя не удалось, антибактериальная поддержка проводилась антибиотиками широкого спектра действия.

Получен положительный эффект в лечении данного больного с помощью современных сорбционных методик, антибактериальной и инфузионной терапии. Гнойно-септический процесс был купирован, функция трансплантата полностью восстановилась. Данный результат позволяет нам оптимизировать результаты и, таким образом, является основой для дальнейшего продолжения клинических исследований.

ГРУДНАЯ ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ ПО МЕТОДИКЕ Н. BREIVIK И G. NIEMI ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Белобородов К.Ю., Грязнов К.А., Колосов А.Н.,
Кохно В.Н., Поршенников И.А.*

ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская
областная клиническая больница», Новосибирск

Ортотопические трансплантации трупной печени выполнены 12 пациентам с терминальной печеночной недостаточностью в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст $50,6 \pm 8,12$ года). Продолжительность вмешательств варьировала от 565 до 780 мин и в среднем составила $670,8 \pm 81,29$ мин. Варианты анестезиологического обеспечения: 1) ингаляционная низкотоочная анестезия севофлюраном (0,8–1,0 MAC) в сочетании с фентанилом ($n = 1$); 2) комбинированная анестезия на основе севофлюрана (0,7–1,0 MAC) с грудной эпидуральной анальгезией по методике Н. Breivik и G. Niemi с катетеризацией эпидурального пространства на уровне Th₆–Th₇ ($n = 11$). Скорость введения анестетика в эпидуральное пространство составила 5–15 мл/ч. Миоплегию у всех пациентов осуществляли постоянной инфузией рокурония в дозе 0,15–0,3 мг/кг/ч. Показатели центральной гемодинамики и волемического статуса оценивались с помощью технологии PiCCO.

Во всех случаях гепатэктомия выполнена с сохранением нижней полой вены реципиента без вено-венозного обхода, имплантация трансплантатов осуществлялась с кавальной реконструкцией по типу «конец в бок» у 11 пациентов в условиях бокового, у 1 пациента – в условиях полного пережатия нижней полой вены. Во время полного пережатия нижней полой вены требовалось кратковременное введение дофамина в дозе до 10 мкг/кг/мин. При боковом отжатии нижней полой вены вазопрессоры не вводились.

Продолжительность агепатического периода варьировала от 40 до 280 мин и в среднем составила $117,9 \pm 70,14$ мин. В этот период отмечались значительные изменения в кислотно-основном состоянии, биохимических показателях, коагуляционном статусе. В конце агепатического периода отмечалось снижение темпа диуреза на фоне нормоволемии, что корректировалось введением фуросемида в дозе 10–20 мг ($n = 11$). После портальной реперфузии в 8 случаях зафиксировано снижение показателей центральной гемодинамики, коррекция которых проводилась инфузией дофамина в дозе от 3 до 12 мкг/кг/мин в течение от 15 до 55 мин, в остальных 4 случаях значимых гемодинамических изменений зафиксировано не было. Перед артериальной реперфузией удавалось прекратить введение дофамина и нормализовать показатели центральной гемодинамики. На момент окончания операции у всех пациентов, получавших комбинированную анестезию на основе севофлюрана и грудной эпидуральной анальгезии по методике Н. Breivik и G. Niemi, отмечалось восстановление сознания.

Таким образом, методика грудной эпидуральной анальгезии по Н. Breivik и G. Niemi может успешно применяться при ортотопической трансплантации печени без риска гемодинамических расстройств при возможной кровопотере. Данный вид анестезии, обеспечивая эффективное обезболивание в интра- и послеоперационном периодах, позволяет минимизировать применение наркотических анальгетиков, что способствует скорейшей послеоперационной реабилитации.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Вабищевич А.В., Ушакова И.А., Матвеев Г.П.,
Киселева Е.А., Бирюлина Н.Ю.*

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Цель исследования. Анализ опыта анестезиологического обеспечения трансплантации печени у взрослых пациентов и детей. Определение современных подходов к проблемам родственной и трупной трансплантации.

Материалы и методы исследования. За 20 лет существования программы в РНЦХ РАМН проведено 369 трансплантаций печени, родственных ($n = 321$) и трупных ($n = 48$), и 321 гемигепатэктомия – операция забора доли печени у взрослого родственного донора. Выполнено 227 трансплантаций у детей в возрасте от полугода до 16 лет и 142 пересадки печени у взрослых в возрасте до 58 лет. Основными методами анестезии у доноров являлась ингаляционная анестезия в комбинации с эпидуральной блокадой, у реципиентов – сбалансированная анестезия севораном или фораном в сочетании с фентанилом, бензодиазепинами и мышечными релаксантами. Анализировали интраоперационные компьютерные протоколы анестезии и течение послеоперационного периода.

Результаты. Все операции у доноров закончились благополучно, периоперационный период протекал с минимальным количеством осложнений. Подавляющее большинство операций у реципиентов также закончилось успешно, во время операций погибло 4 пациента, в раннем послеоперационном периоде (до 5 суток) смерть наступила у 13 больных. Годичная выживаемость реципиентов на данный момент составляет 91%, трехлетняя – около 82%, максимальный срок выживания у реципиента на данный момент составляет 21 год (с 1991 г.). Считаем полностью оправданной тактику применения комбинированной ЭА у доноров, позволяющую быстро активизировать пациентов после гемигепатэктомии, осуществлять в 70% случаев экстубацию сразу по окончании анестезии и обеспечивать надежное послеоперационное обезболивание. Сбалансированная ингаляционная анестезия у реципиентов позволяет существенно снизить дозы фентанила и мышечных релаксантов, по сравнению с вариантами тотальной внутривенной анестезии, и значительно более экономична, что весьма существенно при многочасовой анестезии. Оправдано и целесообразно применение ингаляционных анестетиков по методике *minimal-flow*, а также использование препаратов с внеорганной метаболизацией. Внедрение новых хирургических методик позволило существенно сократить общее время анестезии и кровопотери у доноров и реципиентов, что существенно уменьшило фармакологическую нагрузку на организм с неопеченью и резко снизило объемы замещающей инфузионно-трансфузионной терапии. Мы практически полностью отказались от коллоидной составляющей в схеме инфузии, резко уменьшили ранее принятое количество переливаемых препаратов крови и СЗП. Глубокий анализ дал основания к пересмотру традиционных взглядов на реперфузионный синдром и его профилактику. Несмотря на имеющуюся тенденцию к ограничению инвазивного мониторинга, считаем необходимым осуществлять максимально возможное получение динамической информации о пациенте, что является залогом проведения безопасной анестезии. Необходимой составляющей является поддержание оптимального температурного гомеостаза, обязательное использование тепловых матрасов, приборов для размораживания свежезамороженной плазмы и подогрева инфузионных сред.

Заключение. Активное развитие трансплантологии делает необходимым постоянное совершенствование методов анестезии и мониторинга, внедрение новых фармакологических препаратов, методов инфузионно-трансфузионной терапии. Четкое соблюдение этих принципов может служить гарантией безопасности проведения анестезии у доноров и реципиентов во время трансплантации печени.

ПОСТРЕПЕРФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ И ФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Киселева Е.А., Ушакова И.А., Матвеев Г.П., Вабищевич А.В.

ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

До сих пор остается неясным, имеет ли значение развитие постреперфузионного синдрома (ПРС), который представляет собой снижение среднего артериального давления на 30% и более в течение 5 минут после реперфузии, длящееся не менее 1 минуты, для протекания постбеспеченочного этапа ортотопической трансплантации печени (ОТП) и раннего послеоперационного периода, иными словами, является ли развитие ПРС предиктором неблагоприятного исхода ОТП.

Цель исследования. Изучение влияния развития ПРС на функцию трансплантата.

Материал и методы исследования. Нами был проведен ретроспективный анализ 278 протоколов анестезиологического обеспечения ОТП у пациентов в возрасте от 8 месяцев до 58 лет (130 мужчин и 148 женщин). У всех реципиентов производилась оценка исходной тяжести состояния по MELD/PELD как предиктора ПРС. Для исследования влияния ПРС на функциональное состояние трансплантата производился анализ динамики лактатемии в течение первых 6 часов после окончания операции, поскольку одним из критериев благоприятного течения постреперфузионного периода является динамика уровня лактата. Производилось сравнение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и оценок функции печени по MELD на 3-и сутки после операции. С целью изучения механизмов развития гипотонии при ПРС был проведен анализ изменений параметров центральной гемодинамики в периреперфузионном периоде. Анализ позволил выделить группы с выраженным ПРС (группа 1) и с клинически незначимым ПРС (группа 2).

Результаты. Частота ПРС среди всех реципиентов мужского пола составила 16,4%, среди пациентов женского пола – 16,3%. Динамика лактатемии оценивалась как разность уровня лактата к окончанию операции и уровня лактата к окончанию беспеченочного периода (ΔLact_1), а также как разность уровня лактата через 6–8 часов после окончания операции и уровня лактата к окончанию операции (ΔLact_2). У реципиентов с ПРС (группа 1) ΔLact_1 составила 1,2 ммоль/л, у реципиентов без ПРС (группа 2) – 1,4 ммоль/л, статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,5$). ΔLact_2 в группе 1 составила 4,2 ммоль/л, в группе 2 – 4,3 ммоль/л, различия также не были статистически значимыми ($p > 0,5$). Уровни специфических ферментов представлены в виде единиц кратности относительно верхней границы нормы. Для группы 1 уровни АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ на 3-и послеоперационные сутки составили соответственно 10,75; 3,45; 0,7 и 1,85, для группы 2 – 9,7; 2,28; 0,8 и 2,2, различия не были статистически значимыми ($p > 0,3$ для каждого показателя). Оценка функции печени по MELD на 3-и сутки после операции для группы 1 составила 21 балл, для группы 2 – 22 балла, $p > 0,4$. Применение U-критерия Манна–Уитни не выявило статистически значимых различий исследуемых параметров в группах с ПРС и без ПРС ($p > 0,3$). Для коррекции ПРС использовали болюсные введения фенилэфрина 25–100 мкг и CaCl_2 200–500 мг, а также NaHCO_3 4% 3–10 мл; в группе без ПРС фенилэфрин практически не применялся (обнаружено 6 случаев болюсного введения фенилэфрина в дозе 25 мг в группе без ПРС, что составило 8% всей группы без ПРС). Отсутствие различий показателей, характеризующих функциональное состояние трансплантата в группах с ПРС и без ПРС подтверждает безопасность применения вазопрессоров для коррекции гипотензии. Результаты исследования говорят об отсутствии влияния развития ПРС на течение постреперфузионного и раннего послеоперационного периодов. Развитие ПРС не приводит к повышению вероятности необходимости ретрансплантации, т. е. развитие ПРС не влияет на исход ОТП. Кроме того, применение вазопрессоров при терапии ПРС не имеет отдаленного негативного влияния на функциональное состояние трансплантата. Таким образом, в нашем исследовании не обнаружено влияния развития ПРС на функцию трансплантата.

ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ УДАРНОГО ОБЪЕМА КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТЕРМОДИЛЮЦИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Осовских В.В., Басова В.А., Баутин А.Е., Гранов Д.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Определение объемной скорости кровотока термодилуционным методом традиционно является неотъемлемой частью анестезиологического мониторинга при трансплантации печени. Известно, что интраоперационная транспищеводная эхокардиография (ТЭЕ), являясь менее инвазивным методом, позволяет получать значения ударного объема (SV), высоко коррелирующие с данными термодилуции. Однако наиболее изученные точки регистрации кровотока требуют фиксированного положения датчика в желудке, что не может быть обеспечено во время всей операции трансплантации печени. Кроме того, большая часть исследований в данной области была проведена у кардиохирургических пациентов, имеющих ограниченный диапазон производительности сердца [Perrino A]. Вопрос применимости параметров центральной гемодинамики, полученных при ТЭЕ у пациентов с гипердинамическим типом кровообращения, изучен недостаточно полно.

Цель исследования

Сравнить термодилуционные данные ударного объема со значениями, полученными при доплерографии из различных транспищеводных точек сканирования при операциях трансплантации печени.

Материалы и методы

В исследование включены 65 пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу конечной стадии хронического заболевания печени. Использовали стандартизованную методику анестезии, мониторинга и ТЭЕ. Измерение центральной гемодинамики с помощью термодилуционного катетера легочной артерии производили не реже одного раза в час. При наличии гемодинамической стабильности в ближайшую минуту после измерения производили запись доплерограмм в доступных наблюдению путях оттока (ствол легочной артерии (РА) при сканировании из верхнепищеводного (UE) и среднепищеводного уровня (ME), нисходящая аорта (Ades)). Площадь путей оттока (РА и Ades) определяли с максимальной точностью из соответствующих сечений. До внесения в базу данных качество всех доплерограмм и измерений размеров было оценено в режиме off-line. Ударный объем или его долю (в случае с потоком в нисходящей аорте) вычисляли как произведение интеграла скорости (VTI) и площади путей оттока. Был проведен корреляционный анализ, методика Bland–Altman была использована для оценки взаимозаменяемости данных.

Результаты

Для анализа пригодно 348 пар измерений (в среднем 5,4 измерения на 1-го пациента). Средняя величина ($M \pm SD$) SV по данным термодилуции $120,1 \pm 36,2$ мл, по потоку в РА на уровне ME – $117,6 \pm 40,8$ мл, на уровне UE – $111,5 \pm 28,9$ мл. Наибольшая корреляция получена для SV по потоку РА на уровне UE (0,89) и SV по потоку Ades (0,84). Метод Bland–Altman показал удовлетворительную согласованность термодилуционных и доплеровских показателей, при этом лучшие значения получены для SV по потоку РА на уровне UE (bias = –1,6; SD = 19,3 мл) и SV по потоку Ades (bias = 1,1; SD = 31,1 мл).

7.

**ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ
И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ**

АППАРАТ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА БАЗЕ ИМПЛАНТИРУЕМОГО НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ

*Шохина Е.Г.¹, Иткин Г.П.¹, Филатов И.А.²,
Невзоров А.М.³, Селищев С.В.⁴, Кузьмин Г.С.⁴, Калянин С.А.⁴*

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² ОАО «БИОСОФТ-М», Москва, Зеленоград

³ ОАО «ДОНА-М», Москва

⁴ ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «МИЭТ», Москва,
Зеленоград

Подразделение ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России совместно с организациями-соисполнителями ведет работу по созданию, исследованию имплантируемых аппаратов механической поддержки кровообращения роторного типа, так называемых насосов непрерывного потока.

Имплантируемый насос непрерывного потока предназначен для замены транспортной функции левого желудочка сердца у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности. В клинической практике может быть использован в качестве моста к трансплантации сердца, моста к восстановлению пораженного миокарда, для постоянной имплантации (destination therapy) пациентам для продления жизни.

Аппарат вспомогательного кровообращения, как комплекс, состоит из следующих компонентов: имплантируемых (насос с кабелем, узлы соединения с сердечно-сосудистой системой), экстракорпоральных (модуль электронного управления, модуль автономного энергопитания), вспомогательных (блок питания сетевой, информационно-вычислительный модуль, зарядно-контрольное устройство для модулей автономного питания, специальная сумка для носимых экстракорпоральных компонентов, комплект специализированных инструментов для имплантации и реимплантации).

Миниатюрный насос (размеры: диаметр 30 мм, длина 120 мм, вес 260 г) имплантируется в грудную клетку человека по схеме левый желудочек сердца – аорта. Насос позволяет снять нагрузку с сердца и нормализовать кровообращение, что способствует восстановлению функций жизненно важных органов и систем. Насос соединен тонким электрическим кабелем с внешним носимым модулем электронного управления (размеры: 130 × 50 × 120 мм, вес 200 г). Модуль управления предназначен для энергопитания, контроля и управления насосом аппарата. Основная функция управления насосом состоит в поддержании на заданном оператором уровне скорости вращения ротора насоса. Модуль автономного энергопитания (размер: 165 × 40 × 110 мм, вес 500 г) обеспечивает работу в автономном режиме в течение 6 часов. Все носимые компоненты размещаются на специально разработанной сумке-поясе, обеспечивающей удобную эксплуатацию аппарата при минимальной нагрузке на пациента. Информационно-вычислительный модуль с программой Ритрах предназначен для занесения в модуль управления значений заданной скорости вращения ротора насоса и для мониторинга параметров аппарата. С аппаратом пациент может покинуть клинику и вести активный образ жизни.

На данный момент проводится подготовка аппарата к клиническому применению.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИМПЛАНТИРУЕМОГО НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ

*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.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Для оценки работоспособности аппарата вспомогательного кровообращения при длительной имплантации осевого насоса непрерывного потока крови были проведены 4 эксперимента на телятах. В двух экспериментах насос имплантировался паракорпорально. В двух других экспериментах насос имплантировался в грудную полость теленка.

При паракорпоральном подключении производилась периодическая смена насосов (от 7 до 14 дней) для исследования тромбоза в полостях насоса при различных режимах антикоагулянтной терапии. Использовали 3 экземпляра насоса. После каждой смены насоса визуально оценивалось наличие тромбов на внутренних поверхностях и степень износа подшипниковой пары.

Одновременно с оценкой наличия тромбов и износа подшипниковой пары в насосах при длительной имплантации во всех экспериментах производилась оценка надежности функционирования модуля управления и модуля автономного питания (аккумуляторных батарей).

Проводили постоянное наблюдение и регистрацию параметров гемодинамики животного, параметров насоса с помощью специально разработанного компьютерного комплекса мониторинга физиологических и технических параметров.

Предупреждение тромбообразования в системе насоса проводили, используя антикоагулянты прямого действия (гепарин) в первые 5 суток, далее – непрямого (варфарин) в расчетных дозах в зависимости от поставленных задач. Оценивали уровень травмы форменных элементов крови, определяя уровень свободного гемоглобина в плазме крови. Показатели КОС, газовый состав артериальной и венозной крови в начальный послеоперационный период определяли каждые сутки, в отдаленный период – еженедельно. Также определяли биохимические, гематологические параметры крови и производили анализ свертываемости крови. С помощью ультразвукового расходомера измеряли скорость потока крови, создаваемую насосом.

Во всех случаях осуществляли плановую остановку экспериментов. Морфологическое и гистологическое исследование почек, печени и легких не выявило наличие зон ишемии и тромбов в этих органах. Результаты визуальной оценки внутренних поверхностей насоса и поверхностей подшипниковой пары после каждой смены насоса и в конце экспериментов по имплантации показали отсутствие тромбов даже при недельном отключении антикоагулянтной терапии. Следов износа подшипниковых пар не обнаружено. Отказов модулей управления и модулей автономного питания, вызывающих остановку работы насосов, не было.

СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ТЕХНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ПРОЦЕССЕ ИМПЛАНТАЦИИ НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ

Адаскин А.В., Дозоров К.Н., Филатов И.А.

ООО «БИОСОФТ-М», Москва, Зеленоград

Для длительного непрерывного мониторинга состояния пациента и характеристик аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого насоса непрерывного потока крови (АВК) разработан компьютерный блок информации и управления (КБИУ) имплантируемым осевым насосом (ИОН). Рассматривается структура и функциональные возможности программного обеспечения КБИУ ИОН для решения задач информационного сопровождения этапов имплантации/реимплантации и послеоперационного сопровождения пациентов с АВК. Показана реализация основных режимов работы КБИУ:

1. Первоначальный запуск и задание параметров АВК.
2. Мониторинг физиологических характеристик пациента и параметров состояния АВК в процессе имплантации и реанимационного контроля.
3. Длительный непрерывный мониторинг параметров СВК в режиме дистанционного доступа.

Анализируется структура информационных потоков системы мониторинга, состав отображаемой оператору информации, назначение средств управления и возможности настройки каналов индикации. Показана структура трендов параметров мониторинга, средства их обработки, экспорта, печати и редактирования.

Рассматривается технология on-line передачи полного объема информации о состоянии АВК (нативные сигналы, расчетные индексы, тренды, сигналы тревоги) по каналам мобильного/спутникового/проводного Internet на IP-адрес медицинского абонента. Информация визуализируется в режиме реального времени на мобильных средствах врача (ноутбук, планшетный PC, смартфон) и автоматически ассоциируется с регистрационной картой пациента на Web-сервере удаленного мониторинга.

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ КРОВИ В ИМПЛАНТИРУЕМОМ НАСОСЕ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА

*Хаустов А.И.¹, Шашкин И.Н.¹, Иткин Г.П.², Сысоев А.А.²,
Мальгичев В.А.³, Невзоров А.М.³, Невзоров В.А.³*

¹ ФГБОУ ВПО «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)», Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

³ ООО «ДОНА-М», Москва

Основной целью исследования является критическая оценка влияния нестационарных режимов работы на структуру течения внутри имплантируемого миниатюрного осевого насоса аппарата вспомогательного кровообращения.

В качестве объекта моделирования использовался макетный образец осевого насоса крови. Вращающиеся лопатки рабочего колеса (импеллера) в осевом направлении перемещают поток крови от входа насоса к выходу, где установленный стационарный узел спрямляющего аппарата преобразует кинетическую энергию вращения в потенциальную энергию давления. Вращающаяся часть насоса закреплена во входном и выходном подшипниковых узлах. Миниатюрный насос (размеры: внешний диаметр корпуса 30 мм, длина 120 мм, первичным объемом заполнения 16 мл) обеспечивает поток крови от 3 до 7 литров в минуту.

Для численного исследования применялся коммерческий вычислительный комплекс COSMOSWorks, созданный специалистами аэрокосмической промышленности. Модуль Flow Simulation комплекса SolidWorks применяли для анализа геометрии модели и создания расчетной области в виде прямоугольного параллелепипеда с моделью рабочего колеса и спрямляющего аппарата внутри.

В докладе будут представлены результаты расчета течения крови, как вязкой жидкости, через осевой насос, подключенный к левому желудочку сердца. Анализ полей скоростей, давления, линий тока показал, что при работе осевого насоса на режимах низкого (диастола) и высокого (систола) расхода на его входе и выходе возникают мощные вторичные течения: обратные токи и отрывные зоны, которые могут являться причинами тромбообразования и гемолиза крови. Показано, что эти эффекты могут быть минимизированы правильным выбором основных геометрических параметров рабочего колеса и спрямляющего аппарата осевого насоса.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛМАЗОПОДОБНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ПОВЕРХНОСТЯХ НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С КРОВЬЮ

*Мальгичев В.А.¹, Невзоров А.М.¹, Шохина Е.Г.²,
Ефимов А.Е.², Агапов И.И.², Иткин Г.П.²*

¹ ООО «ДОНА-М», Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

При разработке имплантируемых насосов непрерывного потока аппаратов механической поддержки кровообращения одной из наиболее важных задач является обеспечение их длительной работы в организме с минимизацией вероятности образования тромбов. Для осевых насосов с иммерсированными в кровь подшипниками эта задача должна решаться по трем основным направлениям:

- 1) оптимизация потока крови внутри насоса за счет минимизации зон стагнации и рециркуляции;
- 2) минимизация трения в опорах и снижение эндогенного теплообразования, которое может привести к денатурации белка в этой области и соответственно к образованию тромбов;
- 3) использование антитромбогенных покрытий поверхностей насоса, контактирующих с кровью.

Предварительные исследования по оценке адгезии тромбоцитов на поверхности отдельных конструкционных материалов показали, что наиболее приемлемыми материалами для изготовления деталей насоса, контактирующих с кровью, являются титан, комахром и медицинская сталь с высокой степенью полировки поверхности (класс точности 12). При этом адгезия и активация тромбоцитов значительно уменьшались при нанесении на поверхность этих материалов наноструктурированного алмазоподобного покрытия.

Алмазоподобное покрытие наносилось на поверхность деталей осевого насоса методом ионно-лучевого синтеза. Непосредственно перед покрытием проводилась очистка поверхности пучками ионов аргона, а затем из пучков ионов циклогексана осаждалось алмазоподобное покрытие.

Анализ топографии и величины шероховатости поверхности титановых образцов с алмазоподобным покрытием и без проводили методом атомно-силовой микроскопии. Было показано, что на образцах титана шероховатость поверхности с алмазоподобным покрытием снизилась (7,3 нм) по сравнению с исходной (17,7 нм). Поверхность после покрытия имела характерные углубления диаметром от 200 до 500 нм и глубиной 30–50 нм. Плотность углублений на поверхности составила 1 углубление на 1 мкм².

Образцы с нанесенным алмазоподобным покрытием прошли санитарно-химические и токсикологические испытания. Результаты испытаний показали, что нанесенное покрытие улучшает биосовместимость поверхности за счет уменьшения миграции ионов и снижения тромбообразования.

Результаты применения осевых насосов с алмазоподобным покрытием на экспериментальных животных показали отсутствие тромбов при длительной имплантации (до 50 дней).

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И РОТОРНОГО НАСОСА В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Быков И.В., Дозоров К.Н., Иткин Г.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Исследования взаимодействия длительно имплантируемого насоса непрерывного потока (ННП), проводимые на здоровых животных, в основном позволяют решать вопросы, связанные с оценкой вероятности тромбообразования в насосе и травмы форменных элементов крови. В свою очередь, для оценки взаимодействия такого насоса в условиях хронической сердечной недостаточности, клапанных пороков и др. *in vivo* необходимо в эксперименте моделировать данную патологию, что является крайне затратной технологией. Поэтому для оценки работы насоса было принято решение исследовать взаимодействие насоса непрерывного потока и сердечно-сосудистой системы (ССС) в ряде патофизиологических состояний на математической модели.

В соответствии с поставленной задачей была разработана математическая модель ССС, отражающая гемодинамику в условиях нормы и при патологии, которая включает в себя:

- четырехкамерное сердце;
- клапаны сердца (митральный, трикуспидальный и 2 полулунных);
- обобщенный артериальный резервуар малого и большого кругов кровообращения;
- обобщенный венозный резервуар малого и большого кругов кровообращения;
- вспомогательный насос непрерывного потока.

Модель разработана на программном обеспечении Matlab, в среде моделирования Simulink. На данной модели были проведены исследования взаимодействия ННП и ССС в следующих условиях:

- моделирование левожелудочковой/правожелудочковой и двусторонней недостаточности;
- моделирование стеноза и недостаточности митрального, аортального и трикуспидального клапанов;
- изменения объема циркулирующей крови;
- изменение частоты сердечных сокращений.

На модели проводилась оценка влияния степени сердечной недостаточности на параметры ННП и на объемные характеристики желудочков сердца.

В докладе будут приведены результаты моделирования, которые планируется использовать при клиническом применении ННП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДУКТИВНОЙ СВЯЗИ ДЛЯ БЕСПРОВОДНОГО ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Данилов А.А.¹, Иткин Г.П.², Миндубаев Э.А.¹, Селищев С.В.¹

¹ Национальный исследовательский университет «МИЭТ», Москва, Зеленоград

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время для энергообеспечения носимых имплантируемых систем вспомогательного кровообращения (СВК) используются внешние носимые аккумуляторные батареи, соединенные с имплантируемой частью прибора чрескожными проводами. Это решение обеспечивает надежность работы СВК и позволяет минимизировать потери энергии при передаче от источника, однако существенным его недостатком является возникновение локальных очагов воспаления в области прохождения проводов через кожу и появление каналов проникновения инфекций вглубь организма пациента.

Решить указанные проблемы можно за счет создания систем беспроводной чрескожной передачи энергии. Поскольку современные СВК потребляют ток высокой мощности (1–10 Вт), единственным возможным вариантом реализации беспроводной передачи является индуктивная связь. При этом внешняя часть модуля передачи энергии включает источник постоянного тока (батарею), преобразователь постоянного тока в переменный и передающий резонансный контур, генерирующий переменное магнитное поле. Приемная часть системы включает в себя катушку индуктивности и выпрямитель, подающий постоянный ток на нагрузку. Основными проблемами реализации беспроводной чрескожной передачи энергии в СВК являются:

- обеспечение высокой эффективности передачи энергии;
- обеспечение высокой стабильности работы системы;
- обеспечение термобезопасности системы.

Наиболее широко используются рабочие частоты в диапазоне 50–250 кГц. Это обеспечивает минимальное ослабление радиоволн биологическими тканями. Основные потери энергии происходят на элементах цепи, и повышение эффективности достигается в первую очередь за счет подбора элементной базы и выбора оптимальных схемотехнических решений.

Проблема стабильности передачи энергии связана с тем, что взаимное положение приемной и передающей катушек меняется из-за движений пациента и изменения состояния ткани в области имплантации. Смещения можно разделить на два типа: боковые и угловые. При этом численное моделирование и экспериментальные данные показывают, что именно боковые смещения в наибольшей степени влияют на эффективность передачи энергии.

Также по результатам экспериментальных исследований было установлено, что в диапазоне 50–250 кГц уменьшение собственной резонансной частоты приемного и передающего контуров обеспечивает увеличение эффективности системы и позволяет передавать большую мощность. В то же время использование более высоких резонансных частот обеспечивает увеличение стабильности работы системы.

МЕТОДЫ И СРЕДСТВА НЕИНВАЗИВНОГО КОНТРОЛЯ ПАРАМЕТРОВ НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ

Дозоров К.Н., Иткин Г.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Как правило, большинство систем управления роторными насосами основаны на поддержании заданной скорости вращения ротора насоса, что позволяет обеспечить необходимый для организма кровоток. Однако достаточно трудно определить, какую скорость насоса необходимо установить для получения кровотока, удовлетворяющего запросам конкретного организма. Повышенная скорость насоса при низкой производительности правого желудочка или недостаточном объеме циркулирующей крови может вызвать коллапс левого предсердия или левого желудочка. С другой стороны, низкая скорость насоса при высоком артериальном давлении может привести к обратному кровотоку через насос из аорты в желудочек. Поэтому для правильной установки скорости насоса необходимо определить скорость потока крови через насос.

Для прямых измерений скорости потока крови в насосе необходимо установить имплантируемый датчик потока, что усложняет конструкцию системы, делает ее менее надежной, особенно при использовании методов длительной механической поддержки кровообращения.

Альтернативным способом получения информации о производительности насоса является косвенная оценка данного параметра, используя другие измеримые сигналы, получаемые с насоса.

Таковыми сигналами являются скорость вращения ротора насоса и потребляемая насосом мощность. Для определения функциональной зависимости между указанными сигналами и оценкой среднего значения скорости кровотока были использованы данные *in vivo* экспериментов на телятах, записанные при помощи программы Pumpax.

Записанные данные были экспортированы в программу Matlab, удалены артефакты, определены средние значения сигналов на интересующих участках. Зависимость $Q = f(\omega, W)$ имеет вид $Q = c_1 + c_2 \cdot \omega + c_3 \cdot \omega^2 + c_4 \cdot W + c_5 \cdot W^2$, где c_1, c_2, c_3, c_4, c_5 – коэффициенты, Q – средняя объемная скорость кровотока, ω – средняя скорость вращения ротора насоса, W – средняя потребляемая мощность. Указанная зависимость также удовлетворяет результатам стендовых экспериментов на непulsирующем потоке 40% водного раствора глицерина. Максимальное отклонение оценки от среднего измеренного значения потока составило 15%.

Алгоритм косвенной оценки скорости кровотока реализован в системе мониторинга Pumpax.

МОДУЛЬ УПРАВЛЕНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМЫМ НАСОСОМ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА КРОВИ

Дозоров К.Н.¹, Адаскин А.В.¹, Шохина Е.Г.², Филатов И.А.¹

¹ ООО «БИОСОФТ-М», Москва, Зеленоград

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Рассматриваются результаты испытаний модуля электронного управления (МЭУ) аппарата вспомогательного кровообращения с имплантируемым насосом непрерывного потока крови (АВК) в экспериментах на животных. Освещены вопросы конструкции, схемотехнической реализации, условий эксплуатации и режимов управления имплантируемым насосом. Рассмотрены основные подсистемы МЭУ: двигательная, интерфейсная и автономного энергопитания. Определены функции и условия взаимодействия подсистем на всех режимах эксплуатации АВК. Для каждой подсистемы задан специфицированный набор функций аппарата вспомогательного кровообращения и определено законченное схемотехническое решение. Детально проанализированы вопросы обеспечения надежности функционирования МЭУ в ходе имплантации насоса, на этапе реанимационного сопровождения и последующей эксплуатации. Показаны возможности настройки параметров и режимов управления АВК. Рассмотрена реализация режима широтно-импульсной модуляции в задаче управления имплантируемым миниатюрным насосом на режимах его запуска и стабилизации скорости вращения ротора. Особое внимание уделяется реализации в МЭУ режима сброса и ускоренного разгона скорости вращения двигателя после имплантации насоса. Для обеспечения надежности функционирования МЭУ предложена многоуровневая структура защиты от сбоев различной природы и содержания. Демонстрируются рабочие схемы проверки контрольной суммы принятых команд/данных, использования тестирующих пакетов, автоматического перехода на резервные источники питания, самотестирования подсистем МЭУ и автоматического оповещения обслуживающего АВК медперсонала. Дополнительно рассмотрена возможность записи параметров настройки и рабочих характеристик АВК на встроенный модуль памяти МЭУ для последующего анализа нештатных ситуаций и сбоев в работе аппарата.

АНАЛИЗ ТЕХНОЛОГИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НАСОСОВ КРОВИ (ИЖС) ПУЛЬСИРУЮЩЕГО ТИПА

Жданов А.В., Шумаков Д.В., Толпекин В.Е., Киласев Н.Б., Игнатова Н.В.

ФГБОУ ВПО «Владимирский государственный университет имени А.Г. и Н.Г. Столетовых», Владимир

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время системы искусственного сердца с пульсирующим характером кровотока продолжают технологическое совершенствование и широко применяются в клинической практике.

Современный опыт клинического использования систем ИС

Система ИС	Начало испытаний	Кол-во пациентов (2010)
ИС КардиоВест	1993	1980
Харт Мейт	1986	12 010
Новакор	1984	7680
Торатек	1982	6200
Бейлорский ИЖС	1991	6000

К насосам крови (ИЖС) пульсирующего типа предъявляются жесткие требования по геометрии, чистоте поверхности, прочности и т. д. Из технологий изготовления пластмассовых изделий для ИЖС известны следующие: макание в ванне с раствором полимера; методы быстрого прототипирования (БП); метод литья в силиконовые формы; литье под давлением на термопластавтоматах (ТПА).

Наиболее технологичными являются методы макания и литья под давлением. Однако метод макания не производителен, требует дополнительной оснастки, плохо поддается автоматизации и требует высокой квалификации персонала. Методы БП и литья в силиконовые формы являются наиболее гибкими; они позволяют сравнительно легко изменять 3D-геометрию детали и обеспечивают необходимую шероховатость поверхности. Способ литья под давлением обеспечивает требуемую производительность, необходимую шероховатость поверхности, не допускает соприкосновения с посторонними предметами и поверхностями при производстве.

С целью обеспечения качества компонентов ИЖС и выявления возможных дефектов ИЖС для всех технологий использовался САЕ-анализ. При этом еще на стадии проектирования оснастки, выбора и оптимизации режимов ТП можно выявить возможные дефекты и скорректировать технологию. САЕ-анализ применялся для исследования ТП БП и литья под давлением ИЖС.

Моделирование БП ИЖС (технология лазерной стереолитографии) из фотополимеризующихся материалов было проведено нами в системе Pro/MECHANICA, что позволило на стадии разработки устранить возможные дефекты ИЖС.

Наиболее разработанным процессом в плане имитации является технология литья под давлением, которая имитируется с помощью САЕ-анализа в системах MoldFlow, PlasticAdviser, C-Mold и др. При изготовлении ИЖС методом литья под давлением были использованы различные марки термопластичного отечественного полиуретана «Витур». Способ литья под давлением позволяет получить ИЖС, внутренняя поверхность которых отличается высокой степенью гладкости (шероховатости). Последняя оценивалась с помощью атомно-силового микроскопа «Интегра-Аура».

Дальнейшими направлениями совершенствования технологий изготовления ИЖС являются: использование гемосовместимых материалов; совершенствование оснастки для получения ИЖС; совершенствование технологий проектирования и изготовления ИЖС.

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ АЛГОРИТМА ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ У ТЕЛЯТ В УСЛОВИЯХ ИМПЛАНТИРУЕМОГО ОСЕВОГО НАСОСА

Волкова Е.А., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Сусков С.И., Аврамов П.В., Шохина Е.Г., Шагидулин М.Ю., Иткин Г.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Разработка методов и средств медико-технических испытаний имплантируемых систем для вспомогательного и искусственного кровообращения, в том числе имплантируемого осевого насоса непрерывного потока крови отечественного производства, является актуальной, т. к. позволяет решать ряд медико-биологических задач, таких, как дисрегуляция адаптационно-защитных реакций, развитие воспалительного ответа, иммунный и метаболический дисбаланс и снижение противoinфекционной резистентности. Целью проведенных исследований явилась разработка и апробация алгоритма иммунологического мониторинга для доклинического испытания осевого насоса в эксперименте у телят.

Материал и методы

Состояние иммунной системы оценивали у 8 телят при подключении осевого насоса на 2–4 недели и у 4 телят при длительном (от 2 мес. и более) его подключении. Средний возраст телят до операции составил 113 (95–130) сут, вес 93 (80–115) кг. С учетом результатов дооперационного бактериологического обследования проведена превентивная терапия, включающая иммуномодулятор иммунофан и антибиотики. Протокол иммунологического мониторинга включал общий анализ крови; оценку гуморального иммунитета (ЦИК, IgA, -G, -M), фагоцитарной и оксидазной активности нейтрофилов; цитокиновый статус в динамике. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

После подключения осевого насоса в раннем послеоперационном периоде отмечался лейкоцитоз нейтрофильного типа с лимфопенией. У теленка с тяжелой инфекцией активировался гуморальный иммунитет, фагоцитоз. При подключении насоса активировалась продукция активных форм кислорода, IL-1 β , IL-8, G-CSF и IL-1Ra (антагонист IL-1 β), IFN- γ , TNF- α . К 12–14-м сут эти показатели нарастали с развитием защитного воспалительного ответа. Полученные результаты использованы при подборе адекватной антитромбогенной терапии и оценки отдельных узлов насоса, критических для тромбообразования. На втором этапе у 4 телят оценивали сроки выживаемости и развитие послеоперационных осложнений. У 2 телят в течение 50 сут отмечалось стабильное течение послеоперационного периода без смены насоса, тогда как у вторых 2 телят (в течение 60 и 90 сут) отмечались эпизоды лихорадки на 26-е сут с проведением антибиотикотерапии и проводилась смена насоса на 34-е и 74-е сут, что сопровождалось повышением IL-1 β , IL-1Ra, IFN- γ , TNF- α . В период ремиссии цитокиновый баланс сохранялся.

Заключение

В результате проведенных исследований доказана информативность разработанного и апробированного в эксперименте алгоритма иммунологического мониторинга для оценки состояния иммунной системы и контроля за развитием послеоперационных осложнений в условиях подключения имплантируемого осевого насоса и возможность его использования при клинических испытаниях.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА ОТ НЕДОГРУЗКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Трухманов С.Б., Иткин Г.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Анализ данных литературы, относящейся к лечению терминальной стадии сердечной недостаточности с явлениями дилатационной кардиомиопатии с помощью длительно имплантируемых систем вспомогательного кровообращения (СВК), позволяет высказать мнение о двухфазности действия процессов разгрузки левого желудочка (ЛЖ). В течение первой фазы длительною 4–6 недель происходит обратное ремоделирование сердца и в ряде случаев частичное, реже полное, восстановление сократительной способности миокарда и насосной функции нативного сердца. Однако при дальнейшей работе насоса развиваются патологические процессы, приводящие к новому виду ремоделирования сердца (ремоделирование сердца от недогрузки) и ухудшению его насосной функции.

Причинами этого являются:

- 1) атрофия кардиомиоцитов в условиях сниженной нагрузки и снижение их сократительной способности;
- 2) уменьшение объема ЛЖ со смещением межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ и последующим увеличением полости правого желудочка (ПЖ) с соответствующим ростом радиуса его полости и, согласно закону Лапласа, повышением напряжения в его стенке;
- 3) полная разгрузка ЛЖ при работе СВК приводит к специфическому нарушению внутрисердечной гемодинамики, при которой снижается частота и интенсивность движений створок аортального или митрального клапана, что может привести к их сращению (fusion);
- 4) возникновение желудочковых аритмий вследствие усиленного «высасывания крови» осевым насосом из ЛЖ;
- 5) нарушение апоптоз-ингибирующих генов и переход метаболизма миокарда на фетальный тип.

Для компенсации данных патологических процессов рекомендуется дозировать разгрузку ЛЖ за счет оптимизации производительности насосов, особенно при длительных сроках работы СВК. При этом желательно периодически (не менее одного раза в неделю) производить эхокардиографию для оценки размеров камер сердца и работы аортального клапана и при необходимости корректировать работу СВК.

8.

**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА:
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ,
ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ**

ВЫЖИВАЕМОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТКАНИ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И КОЛИЧЕСТВО CD4⁺-, CD25⁺-, FOXP3⁺-КЛЕТОК ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Божок Г.А., Карпова Я.Д., Легач Е.И., Люпина Ю.В., Билявская С.Б., Устиченко В.Д., Дудецкая Г.В., Шарова Н.П., Бондаренко Т.П.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва

Донор-специфическая толерантность (ДСТ) может быть индуцирована путем введения донорских иммунокомпетентных клеток реципиенту за 7 суток до трансплантации аллогraftа. Конкретный механизм развития ДСТ, а также ее посттрансплантационных влияний на состояние врожденного и адаптивного иммунитета еще не известен, что делает актуальным изучение ДСТ в экспериментальных моделях. В работе представлены результаты экспериментальной аллотрансплантации ткани эндокринных желез (надпочечников и щитовидной железы) в условиях индукции ДСТ, а также изучено ее влияние на количество регуляторных Т-клеток в организме реципиента.

ДСТ индуцировали введением $1-2 \times 10^7$ спленоцитов, полученных из селезенки крыс линии Вистар (доноры), крысам линии Август (реципиенты). Непосредственно после адреналэктомии или тиреоидэктомии трансплантировали под капсулу почки фрагменты ткани соответствующей эндокринной железы (ЭЖ). Иммуносупрессивные препараты не использовали. На 30–35-е сутки животных забивали, кровь собирали для цитофлуориметрического анализа количества регуляторных Т-клеток, для которого использовали моноклональные антитела: PE-конъюгированные anti-mouse/rat Foxp3, APC-конъюгированные anti-rat CD4, биотин-стрептавидин-eFluor450-конъюгированные anti-rat CD25 (eBioscience). Почки с трансплантатами были зафиксированы в формалине, серийные срезы окрашены гематоксилином и эозином. Морфометрические индексы подсчитывали с помощью программы AxioVision.

Динамика отторжения трансплантатов ткани ЭЖ без индукции ДСТ характеризовалась уменьшением площади аллогraftа в первую неделю после трансплантации и практически полным исчезновением его на 12–14-е сутки; увеличением площади инфильтрата в ранний посттрансплантационный период, далее некоторым снижением и стабилизацией его на определенном уровне в течение всего периода наблюдения; повышением площади соединительной ткани за первые 10 суток и полным замещением соединительной тканью аллогraftа к 30–35-м суткам.

В группах животных с индукцией ДСТ морфометрический индекс площади аллогraftов ткани щитовидной железы и надпочечников был на 50 и 80% соответственно выше, чем в группе животных без индукции ДСТ.

При изучении клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ было установлено повышение их количества по сравнению с группой интактного контроля, однако между группами с индукцией ДСТ и без таковой достоверных отличий не наблюдалось.

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК CD4⁺-, CD25⁺-, FOXP3⁺-, CD127^{LOW} КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (РТПХ) И ИХ ОБОГАЩЕНИЕ EX VIVO С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВВЕДЕНИЕМ ПАЦИЕНТАМ КАК ОДИН ИЗ СПОСОБОВ ТЕРАПИИ РТПХ

*Быковская С.Н.¹, Скоробогатова Е.В.², Киргизов К.И.²,
Пристанскова Е.А.², Мухин В.Е.¹, Корсунский И.А.²*

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздравсоцразвития России, Москва

РТПХ является одним из наиболее тяжелых осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Применение агрессивной иммуносупрессивной тактики не всегда способно нивелировать РТПХ, при этом значительно увеличивая риск развития инфекционных осложнений. В настоящее время все большую роль в регуляции ауто- и аллоактивации иммунной системы уделяют Т-регуляторным клеткам CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, CD127^{low} (T-reg).

Целью исследования явился анализ роли Т-рег в контексте развития РТПХ и ответ на вопрос, как снижение или увеличение Т-рег в периферической крови должно сказаться на развитии РТПХ в посттрансплантационном периоде.

В исследование был включен 21 пациент с опухолями кроветворной системы после ТГСК от совместимого родственного или неродственного доноров. У всех пациентов изучался уровень Т-рег в периферической крови в строго декретированные сроки – до трансплантации, в момент приживления трансплантата (восстановления лейкоцитопоза), на 30, 60 и 90-й дни от ТГСК. Также проводилось изучение уровня Т-рег в самом трансплантате.

Было показано, что снижение уровня Т-рег в периферической крови пациентов в посттрансплантационном периоде является индикатором развития РТПХ, а низкий уровень Т-рег в трансплантате – неблагоприятным предрасполагающим фактором для развития более тяжелой формы РТПХ. Уровень данной клеточной популяции у пациентов с III (0,61 ± 0,27%) и IV стадией РТПХ (0,48 ± 0,34%) коррелирует с нормальным содержанием Т-рег у пациентов без признаков данного осложнения (2,25 ± 1,09%).

Для терапии РТПХ нами разработана методика увеличения количества циркулирующих Т-рег. Культивированная клеточная популяция содержит до 90,8 ± 4,3% клеток с маркерами CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, 95,6 ± 3,2% – CD4⁺, CD25⁺ и 98,3 ± 1,1% – CD4⁺-Т-клеток. Супрессорная активность индуцированных ex vivo Т-рег идентична активности циркулирующих Т-рег. Так, 5 пациентов с различными формами рефрактерной РТПХ получили подобную терапию. Проводилось 3–4 инъекции 125–270 × 10⁶ Т-рег. При введении клеток побочных эффектов обнаружено не было. Дальнейший анализ показал положительную динамику РТПХ у данной группы пациентов, коррелирующую с увеличением уровня Т-рег в периферической крови.

Таким образом, уровень Т-рег является одним из предикторов развития и тяжести РТПХ, а методика культивирования данных клеток является многообещающим методом терапии данного грозного осложнения ТГСК.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЗРЕЛЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И СЕЛЕЗЕНКИ ДЛЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

*Великий Д.А., Бурлуцкий Я.П., Мещерин С.С., Иванов И.М.,
Расулов М.Ф., Крашенинников М.Е., Онищенко Н.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

По современным представлениям основой выработки устойчивой иммунной толерантности при трансплантации органов и тканей служит баланс взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток иммунной системы реципиента. Такой баланс в клинике воссоздается с помощью медикаментозной иммуносупрессии. В последние годы началось интенсивное изучение возможности достижения баланса взаимодействия иммунорегуляторных клеток за счет активизации в организме реципиента клеток регуляторного звена иммунной системы. Для этих целей предложено использовать малодифференцированные клетки иммунной системы – костного мозга (КМ), селезенки и даже периферической крови как донора, так и реципиента. Однако протокол их применения в организме реципиента до сих пор отсутствует.

Цель исследования

Изучение в эксперименте возможности выработки неспецифической и специфической (антигензависимой) иммунной толерантности в организме реципиента с помощью малодифференцированных клеток КМ и селезенки донора.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на крысах породы Вистар (реципиенты, $n = 70$) и Август (доноры, $n = 20$) путем моделирования аутотрансплантации почки (I группа опытов) и аллотрансплантации кожного лоскута (II группа опытов). Толерантность на трансплантационное повреждение почки индуцировали путем 3-кратного внутривенного введения культивированных (активированных) гемопоэтических клеток КМ в общей дозе 15×10^6 клеток через 1 неделю после моделирования пересадки – IA серия (IB серия без введения клеток служила контролем). Выработку толерантности к аллотрансплантату кожного лоскута осуществляли путем предварительного 3-кратного внутривенного введения незрелых дендритных клеток (ДК) в общей дозе 15×10^6 клеток, выделенных из донорской селезенки и предварительно сокультивированных с донорским антигеном (нагрузка ДК-антигеном) в питательных средах с добавлением IL-4, CSF. Пересадку кожного лоскута осуществляли в день последнего введения ДК – ПА серия. ПБ серия без введения ДК служила контролем. В течение 1-й недели после трансплантации проводилась иммуносупрессия прографом по схеме. В обеих группах опытов состояние толерантности оценивали по пролонгированию функции трансплантата и морфологически по степени выраженности воспаления и его склерозирования на разных сроках после моделирования пересадок.

Результаты

В I группе установлено снижение выраженности процессов воспаления и склерозирования почек на отдаленных сроках после введения клеток КМ. Во II группе срок приживления кожного лоскута увеличивался (до 1 мес.); однако для надежного блокирования реакции отторжения следует продолжить изучение влияния повторных инфузий ДК после трансплантации.

ВЛИЯНИЕ FGF2 НА КАРДИОМИОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Волк М.В., Пинчук С.В., Лобанок Е.С., Василевич И.Б., Полешко А.Г.

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», Минск

Перспективным способом лечения поврежденной в результате ишемии ткани сердца является клеточная терапия с помощью мезенхимальных стволовых клеток (МСК), представляющих собой плюрипотентные клетки, способные при определенных условиях *in vitro* приобретать кардиомиогенный фенотип. Наиболее часто для индукции кардиомиоцитарной дифференцировки используют ДНК-деметирующий агент 5-азацитидин (5-аза). Однако это соединение является достаточно токсичным для клеток, влияет на их жизнеспособность (ЖСП), вызывает окислительный стресс, что в значительной степени снижает репаративный эффект трансплантации МСК. Для поддержания ЖСП МСК на высоком уровне мы использовали фактор роста фибробластов (FGF2) – белок, принимающий участие в таких важных клеточных процессах, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и др.

МСК выделяли из костного мозга бедренных костей белых беспородных крыс 3–5-месячного возраста и культивировали в среде α -MEM (Gibco), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки – ФБС (HyClone), 2 mM L-глутамин (Sigma), антибиотики. Кардиомиоцитарную дифференцировку индуцировали обработкой МСК (3–4 пассажа) 4 и 10 мкМ 5-аза без или в смеси с FGF2 (4 нг/мл) в течение 24 ч в α -MEM с 2% ФБС, затем клетки отмывали и культивировали в среде с 2% ФБС. Эффективность дифференцировки МСК оценивали по результатам фенотипирования, по содержанию кардиоспецифического маркера тропонина I. Уровень активных форм кислорода (АФК) в МСК определяли с использованием зонда CM-H₂-DCF-DA (8 мкМ, 30 мин, 37 °C). Интенсивность флуоресценции меченых клеток анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США).

Полученные МСК имели веретеновидную форму, были позитивны по маркерам CD90 и CD44 и негативны по CD45 и CD34. Коммитированные в течение 2 недель в кардиомиоцитарном направлении МСК морфологически не отличались от контрольных, не обработанных 5-аза, клеток. Анализ ЖСП МСК показал, что FGF2 увеличивает выживание клеток в процессе направленного развития: количество некротических клеток было на $12 \pm 3\%$ ниже, чем в культурах, инкубированных с 5-аза (4 и 10 мкМ) без FGF2. Уровень АФК в МСК, культивированных в присутствии 5-аза и FGF2, был на 30% ниже, чем в клетках, обработанных только 5-аза. Этот параметр имеет отрицательную корреляционную зависимость с ЖСП коммитированных клеток. Количество экспрессирующих тропонин I клеток, обработанных 4 или 10 мкМ 5-аза, составило $32 \pm 1\%$. FGF2 снижал эффективность коммитирования клеток на 34%, и количество тропонин I положительных клеток составляло $21 \pm 2\%$.

Таким образом, FGF2, способствуя выживанию и поддержанию антиоксидантного статуса МСК в культуре, снижает эффективность кардиомиоцитарной дифференцировки.

ОСТРОВКОВОПОДОБНЫЕ КЛАСТЕРЫ КАК ВОЗМОЖНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРОТОКОВОГО ЭПИТЕЛИЯ

Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Пушкова И.А., Скалецкий Н.Н.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Панкреатический протоковый эпителий, по классическим представлениям, рассматривается в качестве основного кандидата на роль региональных стволовых клеток поджелудочной железы. Показано, что протоковые клетки могут дифференцироваться в эндокринные, тем самым представляя дополнительный источник островковых клеток для трансплантации.

Процесс формирования островковоподобных кластеров при культивировании монослоя протокового эпителия представляет удобную модель, позволяющую проследить *ex vivo* дифференцировку протоковых клеток в островковые.

Однослойные культуры протокового эпителия получали из поджелудочной железы новорожденного кролика, используя методический подход, основанный на микродиссекции ткани с последующим культивированием микрофрагментов в среде 199 с разной концентрацией эмбриональной сыворотки. Начиная с восьмого дня культивирование проводилось в среде без содержания сыворотки.

Идентификацию клеточных типов в монослое и трехмерных кластерах проводили методами иммуногистохимии, используя моноклональные антитела к цитokerатину 19 (Novocastra), к инсулину (Sigma), глюкагону (Sigma) и поликлональные антитела к нестину (Abcam).

Монослой протокового эпителия окончательно формировался к 10–12-му дню культивирования и был представлен в основном клетками полигональной формы. Одиночные фибробластоподобные клетки выявлялись на периферии пластинки монослоя, а также среди типичных эпителиальных клеток. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к цитokerатину 19 (специальный маркер протокового эпителия) показало, что монослой окрашивался полностью. Выявление в монослое клеток, экспрессирующих нестин (маркер прогениторных клеток), продемонстрировало лишь одиночные иммунопозитивные клетки.

По истечении двухнедельного срока культивирования наблюдались структурные изменения пластинки монослоя, выражающиеся в постепенном сжатии пласта, сопровождающемся видимым сокращением площади поверхности, и формировании трехмерной структуры – островковоподобного кластера. Инсулин- и глюкагонпозитивные клетки, ранее не выявляемые в монослое, обнаруживались в кластерах. Таким образом, в процессе перестройки происходила дифференцировка протокового эпителия в основные типы островковых клеток. Исходя из того, что количество клеток в отдельных пластинках монослоя достигало нескольких сотен, непосредственно в процесс дифференцировки вовлекалась лишь незначительная часть популяции панкреатических клеток (1–10%). Являются ли именно нестинпозитивные клетки, обнаруживаемые в монослое, предшественниками островковых клеток, выявляемых в кластерах, определенно сказать сложно, поскольку количество β - и α -клеток в островковоподобных кластерах многократно превосходило количество нестинпозитивных клеток в монослое.

Проведенные нами исследования показали, что культивирование в бессывороточной среде монослоя панкреатических протоковых клеток новорожденного кролика приводит к формированию трехмерных островковоподобных кластеров. Неогенез β - и α -клеток, распознаваемых при иммуногистохимическом окрашивании, может быть связан как с дифференцировкой субпопуляции протоковых клеток, экспрессирующих нестин, так и с трансдифференцировкой типичного протокового эпителия.

ВЛИЯНИЕ ИНТРАПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СПЛЕНОЦИТОВ ПРИ ИНДУКЦИИ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ СЕЛЕЗЕНКИ И ПЕЧЕНИ

Легач Е.И., Боднар Ю.И., Божок Г.А.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

Известно, что введение клеток донорского происхождения, полученных из лимфоузлов, селезенки, костного мозга, периферической крови, реципиенту за некоторое время до трансплантации снижает выраженность реакции отторжения на аллогraft либо приводит к индукции донор-специфической толерантности (ДСТ). При этом важное значение имеет сайт введения донорских клеток, т. к. инфузия в портальную вену печени приводит к большей частоте наступления ДСТ, чем при введении в общий кровоток. Однако при интрапортальном введении (ИПВ) необходимо контролировать состояние печени в связи с возможностью сопутствующих осложнений в виде тромбоза, печеночной гипертензии и обширного повреждения клеток. Кроме того, введение жизнеспособных иммунокомпетентных клеток в организм реципиента может вызвать реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Целью работы было изучение влияния интрапортального введения спленоцитов на состояние селезенки и печени у реципиентов аллогraftов ткани эндокринных желез (щитовидной железы и семенников).

Спленициты получали из селезенки доноров – мышей линии СВН и крыс линии Вистар по методу Дж. Клауса, 1990. Реципиентами являлись соответственно мыши линии С57/В1 и крысы линии Август. Трансплантацию фрагментов ткани щитовидной железы или семенников осуществляли через 7 суток после ИПВ спленоцитов в дозе 2×10^7 клеток. На 30-е сутки после трансплантации животных забивали. Выживаемость трансплантатов определяли по сохранности ткани на гистологических образцах, оценивая морфометрические индексы с помощью программы AxioVision. Активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) измеряли в качестве маркеров повреждения клеток печени, индекс массы селезенки реципиентов – как один из признаков РТПХ. Группами сравнения служили: интактные животные и животные с моделью CCl_4 -индуцированного поражения печени.

Установлено, что ИПВ спленоцитов донорского происхождения улучшает выживаемость аллогraftов семенников и щитовидной железы, при этом на исследуемом сроке не обнаружено повреждения клеток печени. Анализ индекса массы селезенки не обнаружил РТПХ, однако показал влияние трансплантации на этот показатель вне зависимости от индукции ДСТ.

КЛЕТОЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Поляченко Ю.В., Салютин Р.В., Домбровский Д.Б., Паляница С.С.,
Комаров М.П., Соколов М.Ф., Шаблій В.А., Запольская Е.М.*

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев
Координационный центр трансплантации органов, тканей и клеток Министерства
охраны здоровья Украины, Киев
ООО «Институт клеточной терапии», Киев

Несмотря на прогресс медицинской науки, лечение пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК), которая обусловлена поражением периферического артериального русла, остается одной из проблем современной ангиологии. Перспективным направлением в лечении пациентов с ХИНК является применение «клеточных технологий», что связано в первую очередь с уникальными характеристиками стволовых клеток, а именно их способностью в условиях тканевой ишемии к регенерации поврежденной ткани и стимуляции неоангиогенеза.

Было проведено клиническое исследование с целью определения эффективности использования клеточных трансплантатов в лечении пациентов с ХИНК. Пациенты были распределены на две группы (равнозначные по половому, возрастному признаку, а также по степени ишемии по Покровскому–Фонтейну (80% пациентов с III степенью)). Пациентам первой группы трансплантировали одномоментно прогениторные клетки фетальной печени человека, второй группы – на первом этапе (2–4 дня с момента забора материала) вводили стромально-васкулярную фракцию аутолипоаспирата, а через 14–20 дней – культуральные аутологичные мезенхимальные мультипотентные клетки.

Трансплантацию выполняли под местной анестезией, вводя трансплантаты локально вдоль облитерированных сосудов, в мышечную ткань пораженной конечности. Состояние пациентов в послетрансплантационном периоде оценивали с помощью диагностического комплекса, который включал в себя инструментальную диагностику (рентгенангиография, дуплексное сканирование, лазерная доплеровская флоуметрия), оценку качества жизни (TransAtlantic Inter–Society Consensus (TASC) on Management of Peripheral Arterial Disease (PAD)) и специальные методы исследования (электронная микроскопия, гистология и иммуногистохимия).

Установлено, что клеточная трансплантация способствовала стойкому повышению качества жизни, дистанции без болевой ходьбы, улучшению процессов тканевой микроциркуляции и развитию разветвленной коллатеральной артериальной сети. У 82% пациентов через 2–3 месяца зафиксирован переход к более низкой степени ишемии. Результаты клинико-инструментальных тестов подтверждались данными специальных исследований.

Считаем, что клеточная трансплантация в лечении пациентов с ХИНК является перспективным методом «непрямой» реваскуляризации, широкое клиническое применение которого будет способствовать уменьшению количества инвалидизирующих операций, ранней социальной и трудовой реабилитации пациентов с тяжелым поражением сосудистого русла.

НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ОСТРОВКОВ ИЗ ДОНОРСКОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н.,
Пушкова И.А., Скалецкая Г.Н., Бельских Л.В., Погребниченко И.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Наиболее эффективным способом обеспечения оптимального глюкозного метаболизма у больного сахарным диабетом 1 типа считается, помимо аллотрансплантации поджелудочной железы (ПЖ) на сосудистых связях, пересадка островков, последовательно выделенных из 2–4 донорских ПЖ. Главной проблемой клинической трансплантации островков (помимо явного дефицита доноров и высокой стоимости) является необходимость применения иммуносупрессии, которая приводит к развитию серьезных осложнений, а также оказывает побочное продиабетическое действие. Использование новых иммуносупрессивных препаратов в различных комбинациях и режимах дозирования не дало существенного улучшения клинических результатов. В связи с этим, а также из-за сохраняющейся нехватки донорских органов и неоправданности финансовых затрат количество проведенных в мире аллотрансплантаций островков ПЖ стало уменьшаться (до 50 и менее в год). Прогрессу в этом направлении антидиабетического лечения может способствовать разработка новых методических подходов, главным из которых является, по нашему мнению, применение различных способов культивирования панкреатической ткани. Многолетний опыт лаборатории клеточной трансплантации нашего центра дает основание для успешной разработки метода получения культур гормонально-активных островков (островковых клеток) из донорской ПЖ, обладающих крайне низкой иммуногенностью. Практическое отсутствие иммуногенности пересаживаемых клеток позволит не применять иммуносупрессию и осуществлять необходимое количество повторных трансплантаций. К настоящему времени нами проведено детальное морфологическое исследование нескольких донорских ПЖ, полученных при мультиорганном заборе, осуществлено пробное культивирование фрагментов из различных отделов органа. С помощью общегистологических и специфических гистохимических методов показано, что наименее пригодна для получения жизнеспособной островковой ткани донорская ПЖ со сроком холодовой ишемии более 6 часов и/или при наличии у донора в анамнезе рецидивировавшего хронического панкреатита. С целью обеспечения необходимого количества экспериментов по разработке эффективных методов выделения и культивирования островков стал использоваться наиболее подходящий и доступный донорский материал – ПЖ взрослых кроликов. При этом для первичной дезагрегации панкреатической ткани применяется оригинальный протеолитический фермент, синтезированный российскими учеными. Помимо культур зрелых островков, планируется получение клеток-предшественников островковых клеток из эпителия выводных протоков донорской ПЖ с использованием методических подходов, успешно применяемых нами при получении прогениторных клеток из ПЖ новорожденных кроликов. Предполагается, что максимально возможное использование потенциала островковой ткани донорской ПЖ и отсутствие необходимости применения иммуносупрессии позволят улучшить клинические результаты лечения сахарного диабета с помощью клеточной трансплантации.

МНОГОКЛЕТОЧНЫЕ АГРЕГАТЫ ИЗОЛИРОВАННЫХ НЕРВНЫХ КЛЕТОК КАК 3D-МИКРОМОДЕЛЬ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Сукач А.Н.^{1, 2}, Ляшенко Т.Д.², Шевченко М.В.²

¹ Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

² Харьковский национальный педагогический университет им. Г.С. Сковороды, Харьков

Несмотря на то что нервные клетки (НК) с характеристиками стволовых обнаружены во многих регионах взрослого мозга млекопитающих, регенеративной функции *in vivo* они не выполняют. Их судьба predetermined, и изменить ее практически невозможно. Объяснить это можно недостаточностью или отсутствием стволовой клеточной ниши. Возможно, существование стволовых НК носит рудиментарный характер, а возможно, исследователи еще не выяснили их роль. Выяснению роли нервных стволовых клеток, а также особенностей их функционирования и регуляции может помочь использование новых клеточных моделей *in vitro*. Такими моделями могут быть 3D-системы, в которых воссоздано клеточное и внеклеточное микроокружение нервных стволовых/прогениторных клеток.

Исследования проводили на гетерогенной суспензии НК, выделенных из тканей головного мозга новорожденных и плодов крыс 15–16 дней гестации. Жизнеспособность клеток оценивали по исключению 0,4% трипанового синего. Клетки сеяли в концентрации 0,5–4 млн/мл и культивировали в обогащенной среде DMEM/F12 в присутствии и отсутствии сыворотки крови крыс. Клетки иммуноцитохимически окрашивали на β -тубулин-3, нестин и виментин.

В присутствии сыворотки и в отсутствие цитокинов и факторов роста уже через несколько часов культивирования НК формировали многоклеточные агрегаты. При этом их размеры, структура и количество зависели от концентрации и жизнеспособности посеянных клеток. Культивирование в неприкрепленном состоянии приводило к уплотнению структуры некоторых рыхлых агрегатов (они превращались в сфероиды) и увеличению их размеров. Морфологически плотно упакованные агрегаты ничем не отличались от нейросфер. Подсчет жизнеспособности НК, полученных в результате механической дезагрегации агрегатов, культивированных на протяжении 1 суток, продемонстрировал увеличение жизнеспособности фетальных и новорожденных НК в 2 и 1,5 раза. Пересев агрегатов приводил к их активному прикреплению с последующей интенсивной миграцией и распластыванием клеток. При этом вначале наблюдалась миграция нейронов, затем клеток астроглии, которые формировали монослой, на котором появлялись β -тубулин-3-положительные клетки с морфологией нейробластов и колонии нестин- и виментин-положительных клеток. Данное наблюдение позволяет предположить, что в данной культуральной системе клетки глиии выполняют функцию ниши нервных стволовых/прогениторных клеток.

Таким образом, изолированные клетки нервной ткани плодов и новорожденных крыс способны формировать многоклеточные агрегаты, в которых создаются условия для выживания, восстановления и эффективного функционирования стволовых/прогениторных НК, что позволяет рассматривать их в качестве *in vitro* модели для исследования функционирования и регуляции нервных стволовых клеток.

ЭКСПРЕССИЯ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ МОНОЦИТОВ ПРИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Ермакова Л.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Способность Toll-подобных рецепторов (TLR) миеломоноцитарных клеток обеспечивать связь между распознаванием патогена и развитием воспалительного ответа, а также активацией антигенпрезентирующих клеток и запуском адаптивного ответа определила актуальность исследований их функций при трансплантации жизненно важных органов и послеоперационных септических осложнениях.

Цель. Изучить экспрессию мембранных рецепторов TLR-2 и TLR-4 и активацию антигенпрезентирующей функции моноцитов при септических осложнениях у реципиентов после ОТТС в условиях иммуносупрессивной терапии для оценки противoinфекционного потенциала иммунной системы.

Материал и методы. Определение экспрессии CD14⁺DR⁺-, CD14⁺TLR-2⁺- и CD14⁺TLR-4⁺-рецепторов на моноцитах (CD14⁺-кл.) проводили в образцах периферической крови 24 реципиентов при проведении иммунологического мониторинга после ОТТС с использованием моноклональных антител (Nycult Biotech, USA) методом проточной цитофлуориметрии на лазерном цитофлуориметре (Cytomics FC500). 10 доноров крови составили контрольную группу. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6 (USA).

Результаты. При развитии СПОН и сепсиса на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии экспрессия CD14⁺TLR-2⁺, распознающего грамположительную бактериальную инфекцию, и CD14⁺TLR-4⁺, распознающего LPS грамотрицательную бактериальную инфекцию (%; M; min-max) на моноцитах, составила $51 \pm 6,4\%$ (42–62%) и $13,5 \pm 3,7\%$ (8–20%) соответственно по сравнению с 48% (45–50%) и 10,8% (8–12%) в контрольной группе. Повышение экспрессии TLR-2 и TLR-4 у 56% обследованных достоверно ($p < 0,05$) превышало референсные значения и средние показатели у обследованных пациентов. Нарастание тяжести септических осложнений сопровождалось увеличением экспрессии обоих рецепторов, что может иметь прогностическое значение. Уровень активированных моноцитов (CD14⁺DR⁺), отражающий антигенпрезентирующую их функцию, в условиях иммуносупрессивной терапии и септических осложнений составлял $36 \pm 5,2\%$ (26–46%) (у доноров не менее 30%). Отмечены высокие положительные корреляционные взаимосвязи как между повышением экспрессии TLR-2 и TLR-4 ($r = 0,75$; $p = 0,012$), так и между повышением числа активированных моноцитов (CD14⁺DR⁺) и экспрессией рецепторов TLR-2 и TLR-4 ($r = 0,78$; $p = 0,027$ и $r = 0,87$; $p = 0,014$ соответственно).

Выводы. Полученные результаты подтверждают состоятельность противoinфекционной функции врожденного иммунитета при ОТТС в условиях иммуносупрессивной терапии и способность формировать воспалительный ответ при инфекционных осложнениях с участием Toll-подобных рецепторов. В то же время у половины обследованных больных отсутствовала активация экспрессии TLR и антигенпрезентирующей функции, что свидетельствует о необходимости контроля состояния противoinфекционного потенциала у трансплантологических больных не только при инфекционных осложнениях, но и плановых обследованиях.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

*Третьяк С.И., Баранов Е.В., Волотовский И.Д.,
Недзьведь М.К., Лобанок Е.С., Василевич И.Б., Сахаб Хайдар А.*

Белорусский государственный медицинский университет, Минск
Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси,
Минск

Несмотря на то что история вопроса лечения пациентов с трофическими язвами (ТЯ) насчитывает не одно десятилетие и к настоящему времени предложено большое количество различных методов, проблема снижения сроков заживления язв остается нерешенной. В связи с этим дальнейшие разработки эффективных технологий в локальном лечении трофических дефектов являются весьма актуальными. Одним из перспективных направлений современной медицины в последнее десятилетие является использование клеточных технологий.

Целью исследования являлось изучение влияния аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из жировой ткани на процессы регенерации ТЯ в условиях клиники.

Лечение с использованием клеточной терапии было проведено пяти пациентам с ТЯ различной этиологии (11 язвенных дефектов) в возрасте 27, 42, 45, 56 и 73 лет. Длительность наличия ТЯ колебалась от 1 года до 6 лет. Метод лечения с применением аутологичной пересадки МСК из жировой ткани пациентам с ТЯ нижних конечностей состоял из нескольких этапов: выполнение забора жировой ткани у пациента хирургическим способом – липэктомия (5–7 мл); выделение МСК жировой ткани, культивирование МСК из жировой ткани, накопление клеточной биомассы *in vitro*; подготовка ТЯ реципиента к клеточной трансплантации; выполнение метода локальной трансплантации биоптата аутологичных МСК из жировой ткани; посттрансплантационное динамическое наблюдение за течением раневого процесса. Все этапы предлагаемого метода выполняли после полного информирования пациента о цели оперативного вмешательства и возможных осложнениях.

Выполнение операции по трансплантации биоматериала заключалось в локальной пересадке аутологичных МСК в область трофического дефекта в виде клеточной суспензии или клеток на пленочном перевязочном материале.

Оценка состояния трофических дефектов в процессе лечения осуществлялась по данным цитологического, планиметрического и ультразвукового исследований. Основными критериями заживления являлись сроки и скорость эпителизации ТЯ.

Результаты проведенного исследования показали не только увеличение скорости эпителизации с последующим закрытием дефектов, но и значительное улучшение качества жизни при использовании метода клеточной терапии, особенно у пациентов с дефектами малой площади (до 12 см²).

Таким образом, использование локальной трансплантации МСК жировой ткани с целью ускорения процессов регенерации ран может рассматриваться как новый подход к лечению раневых дефектов в реконструктивной хирургии.

РОЛЬ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В РЕПАРАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В., Макаров А.В.,
Большакова Г.Б., Гольдштейн Д.В.*

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, Москва
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва
ЗАО «Реметэкс», Москва

В последнее десятилетие наблюдалось бурное развитие клеточных технологий и регенеративной медицины, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые методы клеточной терапии уже вошли в клиническую практику. Однако механизм терапевтической активности при трансплантации клеток до сих пор четко не определен. В частности, по-прежнему обсуждается возможность дифференцировки экзогенных стволовых/прогениторных клеток в специализированные клетки сердца. Совершенно неизученным остается поведение трансплантированных клеток в условиях постинфарктного кардиосклероза.

Участие прогениторных клеток костного мозга (нефракционированных моноклеарных (МНК) и мультипотентных стромальных клеток (МСК) КМ) в репаративных процессах при постинфарктном кардиосклерозе крыс CD изучали на модели ОИМ с реперфузией. МНК ($n = 40$), МСК ($n = 74$) и физиологический раствор ($n = 32$) вводили трансвентрикулярным интракоронарным способом через 4 недели после ОИМ. Выводили животных из эксперимента через 1, 14, 30 и 60 суток после трансплантации. После интракоронарного введения МНК и МСК наблюдали активный хоминг трансплантированных клеток в рубец миокарда, где они располагались между пучками коллагеновых волокон и имели фибробластоподобный вид. Некоторые меченные РkH26 клетки положительно окрашивались МАТ к дифференцировочным маркерам реактивных фибробластов (Farb) и миофибробластов (ASMA), участвующих в формировании и ремоделировании рубца. Трансплантированные клетки не дифференцировались в кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов. Трансплантация клеток, в особенности аутогенных МСК, приводила к утолщению рубца, его укреплению, уменьшению дилатации ЛЖ, более выраженной гипертрофии перифокального миокарда, увеличению количества и объемной плотности кровеносных сосудов. При введении физиологического раствора наблюдали прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ.

Таким образом, при сформированном постинфарктном кардиосклерозе прогениторные клетки костного мозга активно мигрируют в область рубца, дифференцируются в фибробласты и принимают активное участие в его ремоделировании. Утолщение и укрепление рубца за счет снижения напряжения на стенки ЛЖ (в соответствии с законом Лапласа) может способствовать обратному ремоделированию ЛЖ. Стимуляция ангиогенеза и гипертрофии миокарда, вероятно, обеспечивается за счет продукции трансплантированными клетками паракринных факторов регуляции.

УСПЕШНАЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ МАКРОИНКАПСУЛИРОВАННЫХ ПАРАТИРОЦИТОВ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Харламова А.Н., Романович А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Гипопаратиреоз (ГПТ) – синдром, развитие которого обусловлено отсутствием или недостаточной секрецией паратгормона (ПГ), при этом гипокальциемия является обязательным его компонентом. Послеоперационный ГПТ связан с повреждением, нарушением кровоснабжения или удалением паращитовидных желез (ПЩЖ) при хирургическом вмешательстве. Частота перманентного ГПТ после операций на щитовидной железе может достигать 32% и зависит от объема операции и характера тиреоидной патологии. Из всех гипофункциональных эндокринных расстройств лечение ГПТ является наиболее сложным, поскольку оно не подразумевает использования гормональной заместительной терапии и сводится к назначению препаратов кальция и витамина D. В то же время альтернативой стандартной терапии может быть аллотрансплантация клеток и ткани ПЩЖ. Собственный клинический опыт позволяет говорить о перспективности паратиреоидной аллотрансплантации в лечении тяжелых форм ГПТ. Семи реципиентам (женщины 18–62 лет) с длительностью послеоперационного ГПТ от 6 месяцев до 16 лет была произведена аллотрансплантация предварительно культивированной, криоконсервированной и макроинкапсулированной ткани ПЩЖ в глубокую (6 пациентов) и внутреннюю подвздошную артерии (1 пациент). Показаниями к паратиреоидной аллотрансплантации являлись низкие или нерегистрируемые показатели ПГ, низкие показатели сывороточного кальция, потребность в ежедневном приеме препаратов кальция и витамина D, неэффективность стандартной заместительной терапии (развитие симптоматической гипокальциемии, осложнения, побочные эффекты). Донорами являлись пациенты (4 мужчин и 1 женщина) с вторичным гиперпаратиреозом, которым выполнялась тотальная паратиреоидэктомия. Наибольший период посттрансплантационного наблюдения составил 12 месяцев у пациентки 40 лет, которой в анамнезе (~20 лет назад) выполнялась тотальная тиреоидэктомия по поводу тиреоидита Хашимото. При поступлении отмечалась высокая судорожная готовность, тонические судороги при минимальном физическом напряжении, ларингоспазм, парестезии, симптомы Хвостека (+ + + +), Труссо (+ + +). Лабораторные показатели: ПГ 6,87 пг/мл (норма 15–65), общий кальций 1,22 ммоль/л (норма 2,1–2,7). Объем суточной заместительной терапии: кальций 1000 мг, витамин D₃ 400 МЕ, вигантол 48 капель, кальция хлорид внутривенно (2–3 раза в месяц). Суточное потребление кальция/витамина D с пищей: 764,5 мг/0,375 мкг. Макроинкапсулированные аллогенные паратироциты имплантировали в просвет глубокой бедренной артерии, для пластики артериотомического отверстия использовали заплату из политетрафторэтилена. Максимальные показатели кальциемии (1,91 ммоль/л) и ПГ (22 пг/мл) были достигнуты на 120-е сутки после пересадки, после чего к 310-м суткам наблюдалось постепенное их снижение до 1,8 ммоль/л и 12 пг/мл соответственно. В то же время через 12 месяцев на фоне сокращения объема заместительной терапии (кальций 500 мг, витамин D₃ 200 МЕ) симптомы гипокальциемии отсутствовали.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И КАЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ОРГАННЫХ ДОНОРОВ

*Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Пономарев И.Н.,
Конюшко О.И., Доронина Н.В., Гуляев В.А.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

В практическом здравоохранении костный мозг (КМ) человека часто используют в качестве источника получения прогениторных клеток. Дефицит доноров добровольцев, и, порой, невозможность проведения миелоэкспузии у пациентов создают трудности для получения достаточного количества прогениторных клеток соответствующего качества. При этом малоизученным источником для получения прогениторных клеток остается КМ органных доноров.

Цель исследования

Количественно и качественно охарактеризовать прогениторные клетки костного мозга органных доноров.

Материалы и методы

Исследованы миелоаспират, культуры прогениторных клеток, полученные от 10 органных доноров. КМ заготавливали во время операции органного донорства из крыльев подвздошных костей. Из биоматериала готовили первичную культуру, выделяли адгезировавшие на пластик клетки. Отобранные клетки культивировали 15–18 суток не более 6 пассажей на питательной среде ДМЕМ (Gibco), содержащей 10% фетальной сыворотки (Gibco). Пассирование выполняли при достижении культурой 85–95% конфлюэнтности с коэффициентом посева 1:2. Методом проточной цитометрии на аппарате Cytomics FX500 (Beckman Coulter) в образцах КМ, культур клеток определяли количество ГСК ($CD34^+CD45^{low}$), ММСК ($CD105^+CD90^+CD34^-CD45^-$) и их жизнеспособность по связыванию с ДНК-специфичным красителем 7-амино-актиномицин D (7AAD). Также оценивали пролиферативную активность ММСК.

Результаты

В образцах КМ концентрация ГСК соответствовала $0,40 \pm 0,14\%$, ММСК – $1,2 \pm 0,21\%$, жизнеспособность клеток составила от 87 до 92%. В культуре фенотип $CD105^+CD90^+CD34^-CD45^-$ экспрессировали 86–95% адгерентных клеток на протяжении 6 пассажей (срок наблюдения). При этом максимальное количество клеток с фенотипом ММСК отмечалось на 3–4-м пассаже. Время удвоения клеточной популяции составляло 48–60 часов.

Выводы

КМ органных доноров представляет собой богатый источник прогениторных клеток с высокой жизнеспособностью. При культивировании из КМ органных доноров удается получить колонии клеток с фенотипом, характерным для ММСК, и пролиферативной активностью, позволяющей при проведении последовательных пассажей многократно увеличить их количество для формирования терапевтической дозы. Количественные и качественные характеристики прогениторных клеток КМ доноров органов сопоставимы с аналогичными показателями миелоаспирата, получаемого от здоровых доноров.

ДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ МОРФОЛОГИЮ ОРГАНОВ КРЫС

Южаков В.В., Яковлева Н.Д., Бандурко Л.Н., Цыганова М.Г., Фомина Н.К., Севаньякаева Л.Е., Лепехина Л.А., Ингель И.Э., Коноплянников А.Г.

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Обнинск

Одной из задач клеточной терапии является изучение безопасности применения стволовых клеток для человека. Цель данного исследования – сравнительное изучение морфологии внутренних органов крыс в ранние и отдаленные сроки после трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) взрослого организма с оценкой их онкогенного потенциала и влияния на возрастные изменения.

Исследования выполнены на 240 крысах-самцах Вистар. 1-я серия экспериментов проведена на молодых крысах массой 130–140 г; 2-я и 3-я – на старых животных в возрасте 1,5 и 2 лет. В каждой серии опытов животных разделяли на 2 группы – контрольную и опытную. Животным опытных групп однократно в хвостовую вену вводили МСК, полученные культивированием клеток костного мозга половозрелых крыс той же популяции, из расчета 10^6 клеток на 100 г массы тела животных. Молодых крыс выводили из эксперимента через 7 сут, 3 нед., 10, 16 и 22 мес. Функциональную морфологию органов старых животных изучали через 7 сут и 3 нед. после трансплантации МСК. Проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, селезенку и вилочковую железу выделяли под нембуталовым наркозом. Методы исследования включали иммуноокрашивание на PCNA-положительные и Ig-продуцирующие клетки, а также компьютерный анализ микроскопических изображений.

Согласно полученным результатам морфофункциональных признаков влияния на возрастные изменения в желудочно-кишечном тракте и лимфоидных органах не выявлено. Онкогенный потенциал МСК по критерию развития спонтанных новообразований у крыс в отдаленный период также не зарегистрирован.

На фоне системной трансплантации МСК старым животным отмечена стимуляция экстрамедуллярного кроветворения и лимфопоэза в селезенке. По результатам компьютерного анализа на 7-е сут после введения МСК объемная плотность пролиферирующих клеток в зонах гемопоэза достоверно выросла в 2,9 раза у крыс в возрасте 1,5 лет и в 2,4 раза у 2-летних животных. Через 3 нед. содержание пролиферирующих клеток в зонах гемопоэза старых крыс несколько снижалось, но оставалось достоверно выше относительно контроля. Иммуногистохимические и морфометрические исследования показали, что в эти же сроки в селезенке существенно увеличивалась интенсивность иммуноокрашивания ядер клеток на PCNA в центрах размножения лимфоидных фолликулов и содержание плазматических клеток в маргинальной зоне. Через 7 сут после введения МСК в условиях возрастной инволюции вилочковой железы в сохранившихся дольках визуализировалось усиление ангиогенеза в мозговом веществе, в субсептальных зонах появлялись группы пролиферирующих лимфобластов и более отчетливо контурировалось корковое вещество долек. Через 3 нед. отмеченные выше изменения в тимусе практически нивелировались.

АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГОМОЛОГИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ СРЕДНЕСРОЧНОЙ КОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКИХ РОГОВИЦ В НОРМОТЕРМИЧЕСКОМ И ГИПОТЕРМИЧЕСКОМ РЕЖИМАХ

*Борзенко С.А.¹, Малюгин Б.Э.¹, Онищенко Н.А.²,
Ролик О.И.¹, Комах Ю.А.¹, Мороз З.И.¹, Сабурин И.Н.³*

¹ ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

³ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Актуальность

Определение витальности эндотелиальных клеток (ЭК) трансплантатов донорских роговиц и возможности их защиты от апоптоза с помощью различных биологически активных веществ на этапе консервации является актуальной проблемой офтальмологии и трансплантологии. Апоптоз служит показателем реализации компенсаторно-приспособительных реакций клеток. Именно от количества ЭК, находящихся в состоянии апоптоза, зависит их потеря и плотность в посттрансплантационном периоде и выживаемость трансплантатов.

Цель

Определение доли ЭК, находящихся в состоянии апоптоза, в трансплантатах донорских роговиц на этапе среднесрочной консервации в двух режимах – нормотермическом (при +35 °С) и гипотермическом (при +6 °С) с применением гомологичных клеточных пептидов.

Материалы и методы

В среды опытных групп (n = 12) вводился препарат NeyDIL Nr.37 (Р/У ЛРС-008827/08-061108), содержащий регуляторные клеточные пептиды, выделенные из клеток роговицы промышленных животных. В контрольные группы (по n = 12) входили роговицы парных глаз от тех же доноров-трупов. Сроки наблюдения при нормотермической консервации составляли 1, 8, 16 и 18 сут, при гипотермической – 1, 3, 6 и 9 сут. Для определения доли (%) апоптотически поврежденных клеток нами применялся метод флуоресцентной цитоморфометрии (ФМ).

Результаты и обсуждение

При определении витальности ЭК методом ФМ выявлено, что процент апоптотически поврежденных клеток в роговицах, консервированных в гипотермических условиях и в условиях нормотермии в средах, содержащих регуляторные клеточные пептиды, был ниже по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода наблюдения и не превышал предельно допустимый показатель апоптоза для роговицы, равный 10%. За 18 сут органного культивирования доля ЭК в стадии апоптоза в опытной группе составила 8,2%, а в контрольной – 12,3%. За 9 сут гипотермической консервации процент ЭК в состоянии апоптоза в опытной группе был 17,1%, в контрольной – 18,8%.

Заключение

Таким образом, при использовании препарата гомологичных клеточных пептидов для фармакологической защиты ЭК трансплантатов донорских роговиц показан антиапоптотический эффект при нормотермической и гипотермической консервации и определены предельно допустимые сроки консервации в двух режимах.

ИНДЕКС ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

*Бурганова Г.Р., Абдулхаков С.Р., Гумерова А.А., Газизов И.М.,
Йылмаз Т.С., Титова М.А., Одинцова А.Х., Киясов А.П.*

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Особенностью лабораторной диагностики заболеваний печени является несоответствие клинических проявлений и выраженности морфологических изменений в органе. Биохимические показатели, которые являются наиболее распространенным методом оценки состояния печени, не всегда позволяют определить степень и характер повреждения паренхимы. В связи с этим на современном этапе диагностика заболеваний печени предусматривает необходимость морфологического анализа биоптатов с обязательной оценкой степени активности и стадии хронического гепатита. Именно это позволяет оценивать динамику течения гепатита, выявлять механизмы повреждения и контролировать эффективность терапии.

Цель исследования

Изучение влияния трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АГСК) на активность воспаления и выраженность фиброза у больных алкогольным циррозом печени (АЦП).

Исследования проведены на биоптатах печени 12 больных АЦП, полученных до введения АГСК в чревный ствол и через 3 и 12 месяцев после трансплантации и окрашенных гистологическими методами гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

Результаты

Индекс гистологической активности (ИГА) – это общепринятый количественный параметр выраженности некровоспалительных изменений в ткани печени. До трансплантации стволовых клеток ИГА колебался в пределах 10–14 баллов, что соответствует умеренному и тяжелому хроническому гепатиту. При сравнительном анализе через 3 мес. после трансплантации практически у всех больных произошло снижение ИГА на 2 балла, в числовом выражении ИГА находился в интервалах 8–12 баллов (слабовыраженный и умеренный хронический гепатит). Через 12 мес. после аутоотрансплантации АГСК при анализе биоптатов печени мы наблюдали увеличение ИГА в среднем на 2 балла, что свидетельствует о некотором ухудшении морфологической картины печени и возвращении к первоначальному уровню.

При анализе индекса фиброза мы наблюдали схожую картину: до трансплантации у 3 из 12 пациентов исследуемой группы был диагностирован цирроз, у 9 других пациентов – разные степени фиброза. Через 3 мес. после трансплантации морфологический диагноз цирроза был выставлен только 1 пациенту, через 12 мес. – 2 пациентам.

Вывод

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что трансплантация АГСК в чревный ствол пациентам с алкогольным циррозом печени является безопасным и достаточно эффективным методом, позволяющим снизить активность воспаления в печени, улучшить ее морфологическую структуру и, как следствие, отсрочить прогрессирование фиброза.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КСЕНО- И АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Жуйко Е.Н.¹, Кардаш О.Ф.¹, Лабанок Е.С.², Терехов В.И.³, Булгак А.Г.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

² ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси»

³ УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко», Минск

Клеточная кардиомиопластика является одним из наиболее перспективных методов лечения инфаркта миокарда (ИМ) и его последствий. Однако для его масштабного применения в медицинской практике требуется более детальная и обоснованная разработка типа используемых клеток, их количества и способа введения. Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности ксено- и аллотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга при моделировании острого ИМ в эксперименте. Исследования проведены на крысах-самках линии Wistar (масса – 250 г). На 7-е сутки ИМ, сформированного перевязкой передней левой коронарной артерии, проводили введение в хвостовую вену МСК крысы (аллотрансплантация, n = 3) или МСК человека (ксенотрансплантация, n = 3) в дозе 1×10^6 клеток. Иммуносупрессию при ксенотрансплантации достигали введением 1 мг/кг прогرافы (такролимуса) в день введения МСК, 0,2 мг/кг в последующие дни. Группу контроля составили животные с ИМ (n = 3) без введения МСК. Эффективность клеточной терапии оценивали на 30-е сутки после моделирования ИМ (21-е сутки после введения стволовых клеток) с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ по проценту площади жизнеспособного миокарда. Установлено, что процент снижения перфузии миокарда базальных и апикальных отделов миокарда крыс с ИМ после аллотрансплантации МСК достоверно меньше, на 13–20%, по сравнению с миокардом животных контрольной группы (табл.). Наиболее выражено восстановление функции ткани миокарда наблюдается в 13-м апикальном переднем сегменте. В то же время после ксенотрансплантации МСК наблюдается лишь тенденция к восстановлению перфузии миокарда на 10,5% в базальном переднем отделе, в остальных сегментах процент гипоперфузии или выше, или не отличается от контроля.

Таблица

Процент снижения перфузии в сегментах миокарда после трансплантации МСК

Трансплантат	Basalis anterior	Basalis anterioseptalis	Apical anterior	Apical septalis	Apex
Контроль	90,4 ± 6,5	88,1 ± 2,9	77,5 ± 7,7	69,0 ± 4,2	70,5 ± 2,1
МСК крысы	75,1 ± 3,7*	72,7 ± 4,4*	57,3 ± 4,7*	54,6 ± 2,1*	57 ± 4,4*
МСК человека	79,9 ± 5,7	92,3 ± 4,8	80,7 ± 14,7	78,6 ± 12,0	75,6 ± 15,0

* p < 0,05.

Вывод

Аллотрансплантация МСК на 7-е сутки моделированного инфаркта миокарда способствует достоверному увеличению перфузии миокарда в отличие от ксенотрансплантации мезенхимальных стволовых клеток.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА КАК СПОСОБ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ МИОДИСТРОФИИ МЫШЕЙ MDX

*Михайлов В.М.¹, Соколова А.В.¹, Кравцова В.В.²,
Зенин В.В.¹, Каминская Е.В.¹, Тимонина², Кривой И.И.*

¹ ФГБУ науки «Институт цитологии Российской академии наук»

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Мыши mdx являются экспериментальной моделью неизлечимого моногенного заболевания – миодистрофии Дюшенна у человека. Надежда на выздоровление при этом заболевании связана как с клеточной терапией, так и с использованием других молекулярно-клеточных воздействий. Анализ результатов, полученных после местной клеточной терапии, показывает, что внутримышечная трансплантация стволовых клеток различного происхождения не может стабильно превращать мутантные мышечные волокна (МВ) в МВ дикого типа. Был сделан вывод, что замена мутантного костного мозга на костный мозг дикого типа может превратить мутантные МВ в МВ дикого типа. Однако у мышей mdx сингенная трансплантация костного мозга после летального для мышей mdx облучения в дозах 5 и более Гр не сопровождается усилением синтеза дистрофина больше чем у 2% МВ и последующим усилением дифференцировки в МВ дикого типа. Ограничение синтеза дистрофина происходит из-за торможения экспрессии гена дистрофина в ядрах трансплантированных стволовых клеток, проникших в саркоплазму облученных мышей mdx. Только после немиелоаблативной трансплантации сингенных стволовых клеток костного мозга дикого типа мышам mdx при облучении лучами Рентгена в дозе 3 Гр мы наблюдали стабильный рост синтеза дистрофина, так что в период 6 месяцев после трансплантации доля дистрофин-положительных мышечных волокон возрастала от 1 до 27%. По имеющимся физиологическим критериям эта величина соответствует минимальному уровню синтеза дистрофина, позволяющего мышечной ткани функционировать (20% дистрофин-положительных МВ), и может быть интерпретирована как указатель излечения животных. Усиление синтеза дистрофина сопровождалось уменьшением гибели МВ до с 1,1 до 0,7% и увеличением доли МВ без центральных ядер до 22%, что указывает на усиление дифференцировочных процессов в МВ. Усиление дифференцировки МВ также характеризовалось частичным восстановлением структуры нейромышечных синапсов, чего не наблюдалось при трансплантации после облучения в дозе 5 Гр. Электрофизиологические измерения показали, что в МВ диафрагмы после трансплантации костного мозга при облучении в дозе 3 Гр мембранный потенциал покоя синапсов возрастает от –75 до –81 mV и в участках мембран между синапсами от –74 до –77 mV. Гиперполяризация концевых пластинок нейромышечных синапсов также достигает нормальной величины 3,7 mV. В МВ диафрагмы также усиливался синтез дистрофина. В специальном эксперименте при трансплантации GFP-меченных клеток костного мозга в мазках костного мозга реципиентов обнаружено 3% клеток донорского происхождения, что указывает на возникновение у реципиентов костного мозга мышей mdx состояния смешанного химеризма. Полученные результаты указывают на возможность преодоления торможения синтеза дистрофина и дифференцировки МВ после проникновения в саркоплазму ядер трансплантированных клеток при немиелоаблативной трансплантации клеток костного мозга дикого типа. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке программы «Молекулярно-клеточная биология РАН», гранта РФФИ 10-04-00970a и научно-исследовательского гранта Санкт-Петербургского университета № 1.131.118.2011.

ПРОТЕАСОМНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ТОЛЕРАНТНОСТИ У КРЫС

*Степанова А.А., Карпова Я.Д., Божок Г.А., Люпина Ю.В.,
Легач Е.И., Бондаренко Т.П., Шарова Н.П.*

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва
Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук,
Харьков

Молекулярные механизмы развития порտальной иммунологической толерантности до настоящего времени остаются неизвестными. Возможными участниками развития толерантности могут быть мультипротеазные комплексы – протеасомы. Важную роль в развитии иммунных реакций играют иммунные протеасомы, гидролизуя белки до антигенных эпитопов для комплекса МНС класса I. Работа одного из активаторов протеасом, PA28, также связана с развитием иммунных реакций, однако конкретные функции активатора еще не определены. В данной работе мы поставили цель выяснить, какие изменения происходят на протеасомном уровне при индукции донорспецифической толерантности (ДСТ) и последующей аллогенной трансплантации щитовидной железы.

Методом вестерн-блоттинга было выявлено повышение уровня иммунных протеасом и регулятора протеасом PA28 в селезенке, вторичном лимфоидном органе, индуцированных и неиндуцированных животных по сравнению с контрольной группой. Это отражает развитие иммунных реакций в селезенке в ответ на хирургическое вмешательство. В ответ на введение спленоцитов и индукцию ДСТ в печени изменяется экспрессия регуляторов протеасом: увеличивается количество регулятора PA28 и уменьшается количество активатора PA700. Обнаружена разница в экспрессии иммунных протеасом в печени индуцированных крыс с прижившимся трансплантатом и печени неиндуцированных крыс с отторгнутым трансплантатом. А именно, показано уменьшение количества иммунных протеасом с субъединицей LMP2 в печени индуцированных животных, что подтверждается и на клеточном уровне при иммунофлуоресцентном исследовании. Наиболее радикальные изменения в пуле протеасом происходят в трансплантатах щитовидной железы и зависят от степени приживания. Наибольший уровень иммунных протеасом с иммунными субъединицами LMP2 и LMP7 и уровень активатора PA28 наблюдаются в прижившихся трансплантатах. В отторгнутых трансплантатах количество иммунных протеасом значительно ниже, а в контрольных образцах щитовидной железы иммунные протеасомы не выявляются. Иммунофлуоресцентное мечение выявило обогащение межфолликулярных клеток прижившихся трансплантатов иммунными протеасомами и низкий уровень иммунных протеасом с субъединицей LMP7 в клетках фолликулов. Количество регулятора протеасом PA700 и суммарный пул протеасом максимальны в интактной щитовидной железе и в прижившихся трансплантатах больше, чем в отторгнутых. Изменения активностей протеасом в трансплантате определяются различиями субъединичного состава протеасом и уровнями экспрессии регуляторов. Таким образом, процессы развития ДСТ и приживания трансплантата характеризуются изменениями в пуле протеасом. Важным является тот факт, что приживание трансплантата сопровождается увеличением экспрессии различных форм иммунных протеасом, что указывает на неиммунные функции иммунных протеасом.

ТЕХНОЛОГИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ ЦЕЛЬНОЙ КОРДОВОЙ КРОВИ

Бабийчук Л.А., Зубов П.М., Зубова О.Л., Рязанцев В.В.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

Высокий интерес к использованию кордовой крови (КК) в клинической практике обусловлен наличием в ней, прежде всего, гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), а также фетальных эритроцитов, различных ростовых, колониестимулирующих факторов и других биологически активных веществ (БАВ) плазмы. В ряде работ было показано, что максимально выраженный терапевтический эффект КК оказывается в случае применения ее без фракционирования, поскольку на конечный результат обеспечения сохранности ГСК КК оказывают влияние многие манипуляции, проводимые на этапах сложного процесса криоконсервирования, особенно сепарационные процедуры, вызывающие снижение количества и качества ГСК, а также удаление плазмы. Кроме того, выделение ГСК в отдельную фракцию может снизить эффективность приживления образца за счет удаления аксессуарно-регуляторных клеточных популяций, определяющих их функциональную полноценность. Исходя из этого, большой научный и практический интерес представляет разработка безотмывочных методов хранения цельной КК с сохранением как клеточных компонентов, так и плазмы с БАВ. Это возможно только при использовании технологий криоконсервирования.

В связи с этим целью данного исследования явилась разработка безотмывочного метода криоконсервирования цельной КК для сохранения в ней клеток различного типа (эритроциты, ядродержащие клетки) и БАВ плазмы.

На основании фундаментальных исследований был разработан безотмывочный метод криоконсервирования цельной КК с непроникающим криопротектором ПЭО-1500. Данный метод обеспечивает высокую сохранность эритроцитов после размораживания (до 96%) с сохранением основных функциональных показателей – АТФ и 2,3-ДФГ на уровне контроля. Биологически активные вещества плазмы (трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, тестостерон и α -фетопротеин) полностью сохранялись.

Исследование ядродержащих клеток ($CD45^+$) КК, в том числе и гемопоэтических ($CD45^+CD34^+$), до и после размораживания показало, что разработанный метод позволяет сохранять после размораживания до 70% $CD45^+$ -клеток от первоначального уровня. При этом снижение сохранности происходит в основном за счет потери гранулоцитов, а сохранность мононуклеаров составляла до 95%. Сохранность $CD34^+$ -клеток составляла до 85% от контроля.

Определение сохранности клеток является очень важным, но недостаточным тестом. В связи с этим методом проточной цитофлуориметрии нами был проведен анализ жизнеспособности ядродержащих клеток КК с применением ДНК красителя 7ААД. Анализ жизнеспособности $CD45^+$ - и $CD34^+$ -клеток после криоконсервирования по разработанному методу показал, что в жизнеспособном состоянии сохраняется до 85% $CD45^+$ -клеток и до 90% $CD34^+$ -клеток. Следует отметить, что снижение жизнеспособности $CD45^+$ -клеток происходит за счет гранулоцитов, жизнеспособность популяции которых составляла 50%. В то же время жизнеспособность лимфоцитарно-моноцитарной популяции снижалась всего на 3–7%.

ЗНАЧЕНИЕ ДОЗЫ И СРОКОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ФИБРОЗИРУЮЩЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

*Людун А.В.¹, Деев Р.В.³, Крашенинников М.Е.², Аврамов П.В.²,
Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Бурлуцкий Я.П.², Онищенко Н.А.^{1, 2}*

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

³ Институт стволовых клеток человека, Москва

Информация о коррекции фиброза при хроническом фиброзирующем повреждении печени (П) мезенхимальными стромальными клетками костного мозга (МСК КМ) противоречива.

Цель исследования

Оценить эффективность трансплантации МСК аллогенного КМ для коррекции процесса фиброзирования в зависимости от дозы и сроков применения клеток.

Материалы и методы

Выполнено 5 серий исследований на 90 крысах породы Вистар, у которых моделировали токсическое фиброзирующее повреждение (ТФП) печени путем курсового введения CCL₄. В 1-й и 2-й серии крысам с ТФП МСК вводили внутривенно на ранних сроках после травмы. В 1-й серии однократно на 3-и сутки (2,5 млн кл.) и во 2-й серии – дважды на 3-и и 10-е сутки (общее количество кл. 5 млн). В 3-й и 4-й серии МСК вводили на этапе развернутого фиброза дважды на 30-е и 37-е сутки. В 3-й серии, как и во 2-й серии, МСК вводили в общей дозе 5 млн кл., а в 4-й серии – 10 млн кл. 5-я серия служила контролем (ТФП без МСК). Во всех сериях проводили динамический контроль биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) и гистологических срезов П с морфометрической оценкой удельной площади соединительной ткани, а также с иммуногистохимической оценкой экспрессии десмина, α-ГМА, каспазы-3, каспазы-9, Bcl2, альфа-фетопротеина. Результаты подвергнуты статистической обработке.

Результаты

Моделирование ТФП вызывало достоверное повышение исследуемых биохимических показателей во всех сериях опытов, которое, однако, через 3–4 недели снижалось до исходного уровня. При этом более ранняя нормализация биохимических показателей наступала в 1-й и особенно во 2-й сериях. Во всех сериях при морфометрическом исследовании фиброзирование выявлялось уже на 3-и и 10-е сутки, в дальнейшем в контрольной серии фиброзирование прогрессировало к 60-м и 90-м суткам, но к 120-м суткам становилось менее выраженным. В 1-й и особенно во 2-й серии процессы фиброзирования резко снижались к 60-м суткам и достигали значений нормы во 2-й серии к 90-м суткам и значений, близких к норме, в 1-й серии к 120-м суткам. В 3-й серии фиброгенез к 120-м суткам был менее выражен, чем в контроле, но более выражен, чем в 1-й и 2-й серии. В 4-й серии выявлено 2 варианта воздействия на фиброгенез: у 50% животных процесс фиброзирования к 120-м суткам был менее выражен, чем в 3-й серии, однако у других 50% животных фиброз был более выражен, чем в контроле к этому сроку. Иммуногистохимические исследования выявили двухфазную динамику фиброзирования и резорбции соединительной ткани, особенно выраженную во 2-й серии.

Заключение

Трансплантация МСК КМ при ТФП способствует резорбции соединительной ткани в печени, которая имеет двухфазную динамику. Наиболее эффективной была трансплантация МСК на раннем этапе развития ТФП в дозе 5 млн. При позднем введении МСК эффект резорбции соединительной ткани был менее выражен, чем при раннем введении МСК, и требовал применения более высоких доз клеток (10 млн МСК), причем для констатации развития резорбирующего эффекта требовались более длительные сроки наблюдения.

РАЗРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ КОМПОЗИЦИИ ИЗ ЭКТОМЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ЧЕЛОВЕКА НА ПОЛИЛАКТИДНОЙ ПЛЕНКЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

*Антоневич Н.Г.¹, Чекан В.Л.², Квачева З.Б.¹,
Сидоренко И.В.², Лобанок Е.С.¹, Цедик Л.В.³*

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск

² ГУО «Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования», Минск

³ ГНУ «Институт порошковой металлургии» Национальной академии наук Беларуси, Минск

Эктомезенхимальные стволовые клетки (ЭМСК) из обонятельной выстилки человека обладают рядом свойств, которые делают их перспективными кандидатами для использования в заместительной терапии заболеваний ЦНС, ЛОР-органов. Разработка и использование биodeградируемых субстратов для их культивирования – один из подходов, с помощью которого возможен перенос клеток с максимальным сохранением их физиологических функций в требуемый участок повреждения. Целью данного исследования явилось изучение возможности культивирования ЭМСК из обонятельной выстилки человека на разработанных биodeградируемых пленках из полилактида и оценка эффективности использования биопрепарата для трансплантации в эксперименте на животных. Оценка биосовместимости полилактидной пленки с клетками с использованием следующих критериев: способности к адгезии, распластыванию, пролиферативной активности и сроков формирования монослоя, не выявила различий при сравнении с контрольными культурами. Адгезия к пленке и пролиферация клеток наблюдались через 18–24 часов. Монослой клеток формировался в течение 4–5 дней и был представлен 2 морфотипами клеток: фибробластоподобными клетками веретеновидной формы с 1–3 длинными отростками и распластанными клетками с множественными ламелло- и филлоподиями. При фенотипировании клеток методом проточной цитофлуориметрии установлено, что они экспрессируют маркеры мезенхимальных стволовых клеток CD90 (97,9–99,6%), CD105 (96,8–99,7%), белок промежуточных филаментов недифференцированных клеток – нестин (98,7–99,8%), маркер гематopoэтических стволовых клеток – CD34 (25–38%). Все исследуемые клетки отрицательны на панлейкоцитарный маркер – CD45. На созданных моделях частичных повреждений эпителиального покрова верхних дыхательных путей животных (собаки) различной локализации и очаговых повреждений барабанной перепонки (кролики) была изучена динамика регенеративных процессов при трансплантации окрашенных витальным красителем РКН67 ЭМСК, выращенных на полилактидной пленке. На 7-е сутки после трансплантации выявлена регенерация эпителиального покрова в контрольных образцах и формирование рубцового дефекта в опытных участках. На 14-е сутки в области участков опытных образцов определяется рассасывание матрицы и отмечена интеграция ЭМСК человека в ткани животных. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования разработанной клеточной композиции для восстановления повреждений эпителиального покрова.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИМПЛАНТАЦИИ БИОКЕРАТОПРОТЕЗНОГО КОМПЛЕКСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Борзенко С.А.¹, Шипунова А.В.¹, Васильев А.В.², Дашинимеев Э.Б.²

¹ ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздравсоцразвития России», Москва

² ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» Российской академии наук, Москва

Актуальность

Одним из грозных осложнений протезирования роговицы является развитие асептического некроза, приводящего к кератомалиции и выпадению имплантата из тканей. Использование постнатальных фибробластов кожи является перспективным направлением для стимуляции развития в тканях заместительной регенерации с образованием фиброзной ткани.

Цель

Изучить на экспериментальной модели животных особенности приживления и преимущества имплантации конструкции биокератопротезного комплекса на основе кросслинking-модифицированной роговицы с применением фибробластов кожи, культивированных на желатиновых микроносителях, – на примере использования кератопротеза Федорова–Зуева.

Материалы и методы

В строму роговиц кроликов ($n = 30$) имплантировались конструкции на основе нативной и кросслинking-модифицированной роговиц с использованием желатиновых микроносителей, аллогенных и аутологичных культивированных фибробластов кожи. Животные выводились из эксперимента на сроке 3 месяца. Полученные результаты были проанализированы с помощью лабораторных и клинических методов.

Результаты

На всех сроках в опытных группах с использованием кросслинking-модифицированных роговиц отмечалась меньшая инфильтрация стромы фибробластоподобными клетками. Однако в конструкциях с добавлением микроносителей на сроке 3 месяца в строме кросслинking-модифицированных роговиц определялись фибробластоподобные клеточные элементы, а вокруг опорной пластинки кератопротеза (ОПК) наблюдалось формирование неполноценной тонкой фиброзной капсулы. В случае использования в конструкциях клеточной культуры фибробластоподобные клетки наблюдались в строме как на этапе инкубирования, так и после имплантации конструкции. При этом фиброзная капсула вокруг ОПК была более выраженной. В группах с применением аутологичных фибробластов в фиброзной капсуле отмечалось наличие активных клеточных элементов, что свидетельствовало о продолжающемся формировании фиброзной ткани и отсутствии признаков асептического некроза.

Выводы

На экспериментальной модели животных показаны преимущества использования кросслинking-модифицированных роговиц с повышенными прочностными свойствами и устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и аутологичных фибробластов кожи, культивированных на желатиновых микроносителях, способствующих образованию более выраженной фиброзной ткани вокруг опорной пластинки кератопротеза, для конструирования биокератопротезного комплекса.

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ НАДЕЖНОСТИ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА РОГОВИЦЫ ПРИ КЕРАТОПЛАСТИКЕ ВЫСОКОГО РИСКА

*Борзенко С.А.¹, Малюгин Б.Э.¹, Тонаева Х.Д.¹,
Онищенко Н.А.², Сусков С.И.², Комах Ю.А.¹, Ковшун Е.В.¹*

¹ ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздравсоцразвития России», Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Актуальность. Известно, что мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) костного мозга благодаря своим регуляторным свойствам при сотрансплантации с донорскими тканями способны благоприятно влиять на приживление аллогенных трансплантатов. В 2004 г. впервые было описано присутствие ММСК-подобных клеток в глубоких слоях лимба, которые регулируют процессы физиологической и репаративной регенерации роговицы. Однако ММСК-подобные клетки аллогенного лимба для повышения надежности приживления трансплантата роговицы ранее не применялись.

Цель. Изучение возможности повышения качества приживления трансплантата роговицы путем сотрансплантации ее с консервированными лимбальными трансплантатами (ЛТ), обладающими сниженной иммунной реактивностью и повышенной активностью стволовых функций лимбальных ММСК-подобных клеток.

Материалы и методы. Для изучения возможности снизить иммунную реактивность и повысить активность стволовых функций лимбальных ММСК-подобных клеток нами проводилась длительная нормотермическая консервация ЛТ (n = 72) из глазных яблок доноров-трупов, отобранных в соответствии с требованиями Глазного тканевого банка. Консервацию проводили в течение 35 суток в среде Борзенка–Мороз, которая разрешена для клинического применения на территории РФ. Замену среды проводили каждые 3 суток. Жизнеспособность и приобретение толерогенных свойств ЛТ в процессе консервации контролировали по результатам морфометрического анализа, содержанию про- и противовоспалительных цитокинов в инкубационной среде, а также экспрессии маркеров, характеризующих толерогенное состояние ткани (активация маркеров ММСК-подобного фенотипа – CD90, CD105, виментин; маркеров клеток с толерогенными свойствами – HLA-G-рецепторов). Отработанная технология снижения иммунной реактивности аллогенных ЛТ была использована для сотрансплантации их с донорскими роговицами у 26 больных с кератопластикой высокого риска, в контрольную группу вошли 23 реципиента с трансплантацией роговицы без ЛТ. Длительность наблюдения составила 1 год.

Результаты. Установлено, что клетки ЛТ, подвергшихся нормотермической консервации в течение 28 суток, сохраняют свою жизнеспособность, пролиферативную активность, способность поддерживать цитокиновый баланс, а также приобретают более высокую активность экспрессии маркеров ММСК-подобных лимбальных клеток и их толерогенных свойств. Сниженная иммунная реактивность позволила нам осуществить успешную сочетанную трансплантацию ЛТ и донорской роговицы, повысив процент прозрачного приживления роговицы с 78,3% в контроле до 88,5% в исследуемой группе.

Выводы. Длительная нормотермическая консервация снижает иммунную реактивность ЛТ и при сочетанной трансплантации повышает процент прозрачного приживления трансплантата роговицы.

ДЕВИТАЛИЗИРОВАННЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ МАЛОГО ДИАМЕТРА: 1 ГОД ПОСЛЕ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Бызов Д.В., Чиж Н.А., Михайлова И.П., Сандомирский Б.П.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

Сосудистые протезы малого диаметра (≤ 6 мм), используемые на сегодняшний день, имеют ряд серьезных ограничений. Количество аутологичных артерий и вен в значительной степени лимитировано, а травматичность их выделения повышает риски развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. Синтетические сосудистые графты непригодны для такого вида протезирования в связи с высокой частотой тромбозов. Одним из наиболее перспективных направлений является использование ксеногенных артерий, однако технологии их обработки с применением химических реагентов для снижения степени иммуногенности до сегодняшнего дня неэффективны. В наших работах мы продемонстрировали возможность использования двух физических факторов – замораживание-отогрев и облучение потоком электронов – для девитализации ксеногенных артерий с целью создания гипоиммуногенных биологических сосудистых протезов.

Цель настоящего исследования

Изучить функциональность и степень тромбогенности девитализированных артерий при экспериментальной ксенотрансплантации в системный кровоток.

Материалы и методы

В работе использовали внутренние грудные артерии свиньи, которые подвергали процессу девитализации, т. е. воздействию низких температур с последующим облучением потоком электронов в экспериментальных дозах. Исследование проводили на беспородных кролях весом 3,5–4,5 кг. Сегменты девитализированных артерий длиной 2–2,5 см использовали в качестве сосудистых протезов для замещения участка брюшной аорты. Было выполнено 10 подобных операций. В послеоперационном периоде антикоагулянтные, антиагрегантные и иммуносупрессирующие препараты не применяли. Максимальная длительность послеоперационного наблюдения составила 1 год.

Результаты

В течение всего периода наблюдения все девитализированные протезы сохраняли проходимость. Стенотические изменения, аневризматические дилатации и реакции отторжения отсутствовали. К 7-м суткам послеоперационного периода оставшиеся клеточные фрагменты в стенке протеза отсутствовали. К 15-м суткам наблюдалось формирование очагов эндотелизации по люминальной поверхности и сети vasa vasorum в адвентициальном слое. Наиболее выраженное заселение стенки графта клетками реципиента происходило в период 9–12 мес. после операции. При этом клеточная популяция была представлена фибробластами, макрофагами и гладкомышечными клетками. Соединительнотканная структура сосудистой меди сохранила организованность на всех сроках наблюдения.

Выводы

Девитализированные ксеноартерии адекватно функционируют, по меньшей мере, в течение 1 года. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и перспективности проведения полномасштабных доклинических исследований графтов с последующим их внедрением в клинику.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ БИОПРИНТИРОВАНИЯ И ЭЛЕКТРОСПИННИНГА ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Василец В.Н.¹, Крашенинникова А.В.², Худошин А.К.², Севастьянов В.И.^{1, 3}

¹ Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

² ГОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный

³ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Последние достижения в области молекулярной и клеточной биологии открывают широкие перспективы для создания принципиально новых и эффективных биомедицинских технологий. Широкое развитие в настоящее время получила технология создания имплантатов на основе гибридных искусственных тканей и органов. Одним из необходимых компонентов для создания таких имплантатов являются носители клеток – пористые матриксы, имитирующие естественные внеклеточные матриксы организма. Главными требованиями к матриксам являются: высокая биосовместимость, механическая прочность и способность стимулировать собственные регенерационные процессы в поврежденном органе. В настоящей работе для создания таких трехмерных матриксов использованы современные физические технологии, такие, как электроформирование (электроспиннинг) и пьезоэлектрическая печать биологических соединений (биопринтирование) [Василец В.Н. и др., 2009]. В методе электроспиннинга используется постоянное электрическое поле (напряжение 15–25 кВ), формирующее полимерные нити, из которых в дальнейшем образуются наноразмерные пористые структуры. В методе биопринтирования используется технология струйной печати, которая позволяет создавать трехмерные структуры с заранее заданной морфологией (разрешение 20–50 микрон). Трехмерные структуры формируются с помощью биопринтера, который использует технологию высокоскоростной струйной печати «биочернил» для формирования прототипов конструкций из тех или иных биологических субстанций на «биобумаге». В качестве материалов для матриксов использовали коллаген, шелк и сополимеры β -оксибутирата и β -оксивалериата. Микроструктуру поверхности биополимерных матриксов исследовали методами оптической микроскопии и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием электронного микроскопа JSM 6360LA (JEOL, Япония). Измерения проводили также на зондовом микроскопе ИНТЕГРА Томо (NT-MDT, Москва), совмещенном с ультрамикротомом Leica UC6NT. Данный комплекс приборов позволяет по послойным атомно-силовым изображениям сверхтонких срезов (<100 нм) восстанавливать трехмерное изображение внутренней структуры образца. В результате проведенных исследований показана перспективность использования данных технологий для создания 3-мерных высокопористых (степень пористости 90–98%), наноразмерных (толщина нитей 100–1500 нм) матриксов регулируемой структуры из биodeградируемых полимеров естественного происхождения.

ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ БИОКОМПОЗИЦИОННЫХ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПОСЛЕ ИХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ НА ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

*Лекишвили М.В.¹, Очкуренко А.А.¹, Торгашин А.А.¹,
Васильев М.Г.¹, Юрасова Ю.Б.²*

¹ ФГБУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Москва

² Российская детская клиническая больница, Москва

Значительное количество последствий заболеваний и несчастных случаев, приводящих к повреждению костной системы, требует обязательного восстановления целостности структур костной ткани. Как правило, необходимость проведения восстановительных костнопластических операций продиктована, прежде всего, наличием сопутствующих грубых функциональных нарушений суставных органов. Для восполнения подобных дефектов наряду с металлоконструкциями нужны пластические материалы, обладающие необходимым набором свойств (безопасность, остеоиндуктивность, остеокондуктивность и т. д.).

Выбор материалов, представленных на рынке биоимплантологии России, которые можно использовать для восстановления костных тканей лицевого черепа, достаточно широк. На этом фоне особое положение занимают биологические материалы аллогенного происхождения. К их числу относятся деминерализованные костные имплантаты (ДКИ), изготовленные из разных сегментов скелета (кости свода черепа, кортикальный слой длинных костей, губчатая ткань и т. д.), разной геометрии (пластины, чипсы, блоки и т. д.) и по разным технологиям.

Тканевой банк ЦИТО представляет с 1997 г. ДКИ собственной разработки, изготовленные с учетом требований современной биоимплантологии. Основной технологии изготовления данных аллоимплантатов являются: деминерализация материала слабыми растворами соляной кислоты после предварительной механической и химической очистки костной ткани от элементов крови и миелоидного компонента, замораживание с последующей лиофилизацией и конечный этап подготовки изделий для клинического применения – радиационная стерилизация потоком быстрых электронов дозой поглощения 20–25 кГр.

В последние годы ведется разработка новых биокomпозиционных костнопластических материалов с заданными свойствами. При этом мы руководствуемся принципом, что материалы должны обладать тем набором качеств, который необходим для эффективного применения в той или иной клинической ситуации. Целью нашей работы явились разработка и оценка предложенных костнопластических материалов разных видов на основании экспериментальных исследований и практического клинического опыта.

Рассматриваемые материалы представляли собой композицию на основе костного коллагена. При создании новых биокomпозиционных костнопластических материалов преимущественно использовались деминерализованные костные имплантаты (ДКИ) в виде пластин, стружки, чипсов или блоков. Биологически активными компонентами явились различные азотосодержащие бисфосфонаты (ибандроновая и золедроновая кислоты, соответственно препараты «Бонвива» и «Акласта», а также алендронат натрия – «Фосамакс»), антиоксиданты («Кверцетин»). Известно, что бисфосфонаты блокируют остеокластическую активность. В эксперименте нами проводилась сравнительная оценка влияния различных бисфосфонатов, в составе биокomпозиционного материала, на остеогенез и перестройку недеминерализован-

ного лиофилизированного костного имплантата: 60 животных разделены на шесть групп (по 10 крыс в каждой) – три опытные (1–3) и три контрольные (4–6). У животных опытных групп дефект заполняли недеминерализованным лиофилизированным костным имплантатом, соединенным с биокomпозиционным материалом, содержащим один из исследуемых бисфосфонатов.

Полученные результаты свидетельствовали, что азотсодержащие бисфосфонаты – алендронат натрия и ибандроновая кислота в концентрации 1 мг/мл в составе биокomпозиционного материала совместно с недеминерализованными лиофилизированными костными имплантатами не угнетают, а золедроновая кислота в той же концентрации достоверно ($p < 0,05$) увеличивает костеобразование в области хирургического вмешательства. Локальное воздействие бисфосфонатов (алендронат натрия, ибандроновая и золедроновая кислоты) в составе биокomпозиционного материала оказывает стабилизирующее воздействие как на минеральную плотность костной ткани в зоне хирургического вмешательства, так и всего сегмента скелета. Золедроновая кислота и алендронат натрия при локальном воздействии достоверно ($p < 0,05$) снижают риск воспаления в области хирургического вмешательства.

В настоящее время в «тканевом банке ЦИТО» рассматриваются варианты изготовления костнопластических материалов на основе костного матрикса, в состав которых войдут природные или синтетические антиоксиданты, а также современные пролонгированные антибиотики. По мере разработки новых биокomпозиционных костнопластических материалов реально расширятся возможности влиять на процессы костной регенерации, что позволит избежать целого ряда осложнений в процессе лечения костной патологии различного генеза.

ОСОБЕННОСТИ ПРИЖИВЛЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА НАТИВНОМ И ИСКУССТВЕННОМ МАТРИКСАХ ТРАХЕИ

*Расулов М.Ф., Дюбайло Ю.В., Крашенинников М.Е.,
Коригодский А.Р., Аврамов П.В., Заико В.М., Онищенко Н.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Введение

Дефекты трахеи большой протяженности являются серьезной проблемой современной реконструктивной хирургии, так как хирургическое устранение их с использованием собственных тканей в большинстве случаев приводит к тяжелым послеоперационным осложнениям, развитию свищей и гнойного воспаления средостения.

Цель исследования

Разработать метод получения нативного бесклеточного аллогенного матрикса трахеи, пригодного для формирования биопротеза трахеи путем иммобилизации на нем аутологичных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ) реципиента.

Материалы и методы

Исследования проведены на крысах породы Wistar. Бесклеточный нативный матрикс донорской трахеи получали по разработанной нами технологии с использованием гипотонического раствора Версена, детергента Triton X-100 и ЭДТА. Срок экспозиции матрикса варьировал от 1 часа до 4,24 и 48 часов, стерилизацию осуществляли гамма-облучением на установке ИБР-2. Для сравнительного изучения использовали композитный 3D-биodeградируемый матрикс на основе полимолочной кислоты, стерилизованный УФО. МСК КМ реципиентов получали стандартным путем в течение 14 суток. Предварительно МСК КМ метили с помощью рекомбинантного аденовирусного вектора – LacZ (Ad-SV40 в-Gal) *E. coli*, затем культивировали в растворе ДМЕМ с 10% фетальной телячьей сывороткой на чашках Петри при 37 °С в CO₂-инкубаторе и с 95% влажностью в течение 24 часов. Меченые МСК КМ имплантировали на нативный и искусственный матриксы. Морфометрически оценивали количество иммобилизованных МСК КМ. Прочность матриксов на разрыв исследовали на установке Zwick Roell Z25 при скорости растяжения 3 мм/ч.

Результаты

Трахеи из искусственного матрикса выдерживают нагрузку до 20–70 Н, они регидны к растяжению и на них иммобилизуется до 8–12 тыс. МСК КМ на см²; нативная бесклеточная трахея выдерживает нагрузку до 8 Н, но способна растягиваться более чем на 170% от исходного размера; на ней иммобилизуется до 20–30 тыс. МСК КМ на см². Наиболее оптимальным режимом децеллюляризации нативной трахеи принят режим комбинированного применения химических факторов в течение 20–24 часов и физических факторов в течение 3–4 часов.

Заключение

Нативные бесклеточные трахеи более пригодны для формирования биопротеза трахеи, так как они обладают выраженными адаптивными свойствами, а их адгезивные свойства превышают адгезивные свойства композитного 3D-биodeградируемого матрикса на основе полимолочной кислоты в 2–2,5 раза.

РАЗРАБОТКА ДЕРМАЛЬНОГО ТКАНЕЭКВИВАЛЕНТА НА ОСНОВЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА «ГИАМАТРИКС» (HYAMATRIX)

Рахматуллин Р.Р.¹, Перова Н.В.²

¹ ГОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», Оренбург

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время для нужд пластической и реконструктивной хирургии требуются новые эффективные биоконструкции, способствующие органоспецифическому замещению области регенерации. Как, например, **Integra** (от компании Integra Life Sciences Holdings Corporation). Integra состоит из двух слоев: внутренний, представленный коллагеновым матриксом, и внешний, покрытый слоем хондроитин-6-сульфата. Коллагеновые фибриллы закреплены на поверхности полимерной основы хондроитина. Данная архитектура является упрощенным подобием базальной мембраны покровных тканей. В биоконструкции **OrCel – matrix**, производимой Ortec International Inc., использован принцип объемного построения на основе коллагеновых волокон. Фибриллы коллагена ориентированы в губчатом порядке, имеющем ячеистое строение. В ячейках предполагается размещение клеточных элементов. Подобная фиброархитектура данного материала обеспечивает благоприятную окружающую среду для перемещения трансплантированных клеточных элементов. Однако такие тканеэквиваленты не являются биорезорбируемыми и часто становятся объектом развития иммунного ответа.

На основе наноструктурированного биопластического материала «Гиаматрикс» нами разработана оригинальная биопластическая конструкция, приближенная к структуре дермального матрикса. Отличительная особенность данной биоконструкции – упорядоченная макромолекулярная структура гидроколлоида гиалуроновой кислоты и коллагена в наномасштабном диапазоне, обеспечивающая формирование каркаса с ячеистой структурой (рис.).

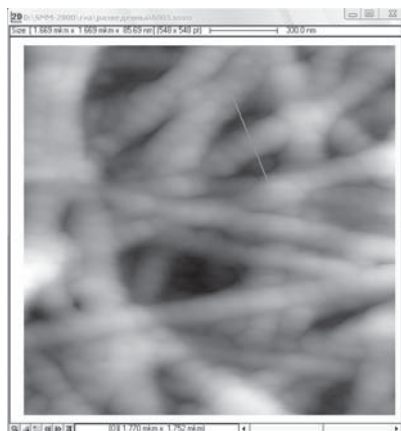


Рис. Область сканирования АСМ-изображения – $1,7 \times 1,7$ мкм, длина масштабной линии – 300 нм

Такое структурно-ячеистое построение макромолекул придает разработанному дермальному тканеэквиваленту эластичность, повышенную адгезию, дренажные качества. Исследования *in vitro* на культуре мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток с конструкцией показали отсутствие негативного влияния на биологические объекты.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕТЕРОГЕННОГО БИОПОЛИМЕРНОГО ИМПЛАНТАТА СФЕРО®ГЕЛЬ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТРОЗОМ

Соловьева И.В.¹, Перова Н.В.²

¹ ГУ «Больница научного центра Российской академии наук в г. Черноголовке»

² Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва

Термин «остеоартроз» объединяет группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами. Существующие препараты для внутрисуставного введения на основе гиалуроновой кислоты во многих случаях оказываются малоэффективны. Нами было предложено использовать в схеме лечения артроза композицию гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ*, обладающую регенеративным, противовоспалительным и протекторным действием на суставной хрящ.

Цель работы

Изучение эффективности и безопасности внутрисуставного введения гетерогенного биополимерного имплантата *Сферо®ГЕЛЬ* и разработка оптимальной тактики лечения в зависимости от вида, локализации, степени выраженности артроза.

Материалы и метод

Композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо®ГЕЛЬ* (ЗАО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Московская область), изготовленного на основе компонентов внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных. Контрольной группе пациентов проводили только базовое лечение. В группе сравнения пациентам вводили гиалуронат (Rusvisc, ООО «РусВиск»). В данную работу были включены пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 89 лет с различными видами, локализацией и стадией артроза, выраженностью болевого синдрома не менее 30 мм по ВАШ. Пациенты были разбиты на группы по нозологиям. Все диагнозы подтверждены клиническими, лабораторными, рентгенологическими исследованиями. Каждая из групп разделена на подгруппы, которым проводилась одна из пяти схем лечения. Базовое лечение было одинаково для всех пациентов. Оценка эффективности осуществлялась ежедневно в течение первой недели, еженедельно в течение 4 недель и через 3 месяца после завершения исследования.

Результаты

Достоверное снижение индекса WOMAC и боли по ВАШ, улучшение функционального индекса боли и движений Лейкена были более выраженными в подгруппе с трехкратным однократным введением *Сферо®ГЕЛЯ* и гиалуроната по 1 мл с интервалом 7–10 дней. Из побочных действий, проходящих на 3–7-е сутки, отмечали в 1–2-е сутки боль после введения *Сферо®ГЕЛЯ* (18%), явления синовита (6%), усиление скованности при движениях (20%).

Заключение

Таким образом, *Сферо®ГЕЛЬ* может успешно применяться для комплексного лечения остеоартроза суставов, в особенности в совместном применении с гиалуронатом, демонстрируя при этом высокую эффективность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДОНОРОВ ОРГАНОВ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ БИОТРАНСПЛАНТАТОВ

*Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Пономарев И.Н.,
Конюшко О.И., Сторожева М.В., Шугай С.В.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения, Москва

В последнее десятилетие широкое распространение в неотложной хирургии, комбустиологии и травматологии получила трансплантация тканей и клеток. В связи с этим перспективным является изготовление из тканей человека биотрансплантатов на основе дермы кожи, твердой мозговой оболочки, костей, модифицированных коллагеном, стимуляторами роста, а также живыми клетками.

Цель

Оценить возможность использования прогениторных клеток костного мозга органных доноров для изготовления биотрансплантатов.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием прогениторных клеток КМ, полученного от 5 органных доноров. Миелоаспирацию проводили из крыльев подвздошных костей во время операции органного донорства. Выделенные из КМ ядродержащие клетки использовали для ревитализации трансплантатов губчатой кости. Культурой ММСК КМ доноров органов 3–4 пассажа ревитализировали трансплантат дермы человека, биологическую повязку на основе коллагена 1-го типа человека. Культивирование проводили в течение 14–21 дня на питательной среде ДМЕМ (Gibco) с добавлением 10% фетальной сыворотки (Gibco). В динамике наблюдали взаимодействие клеток с трансплантатами, в заключение эксперимента изготавливали гистологические препараты. Оценивали адгезию клеток на трансплантат, сохранение ими пролиферативной активности, миграцию их по трансплантату и на культуральный пластик.

Результаты

В костном трансплантате из ядродержащих клеток формировались смешанные колонии из веретенообразных клеток, фиксировавшихся к костной ткани, и клеток ярко-красного цвета, образовавших глобулы. Культивированные ММСК прикреплялись к трансплантатам, мигрировали по поверхности трансплантата дермы человека или в толще биологической повязки на основе коллагена. Весь период наблюдения клетки сохраняли жизнеспособность, активно пролиферировали. При соединении полученного биотрансплантата с незаселенным клетками тканевым трансплантатом или культуральным пластиком происходила колонизация ММСК свободной поверхности. Полученные при динамическом наблюдении результаты подтверждены гистологическими исследованиями.

Выводы

Прогениторные клетки, полученные из КМ органных доноров, способны колонизировать тканевые трансплантаты, образуя активные и устойчивые популяции. Культуральные свойства и высокая активность ММСК доноров органов позволят использовать эти клетки для изготовления комбинированных клеточно-тканевых трансплантатов.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО СОЗДАНИЮ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

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

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

² Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических
исследований и технологий», Москва

Особенностями хрящевой ткани являются отсутствие васкуляризации и иннервации, а также низкий уровень метаболизма, поэтому она плохо поддается восстановлению. На данный момент использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в сочетании с биополимерным матриксом является наиболее перспективным направлением исследований и разработок методов замены поврежденной хрящевой ткани.

Цель данной работы

Разработка технологии получения трехмерной тканеинженерной конструкции (ТИК) хрящевой ткани на основе мезенхимальных стромальных клеток из подкожно-жировой клетчатки человека и биополимерного матрикса.

Материалы и методы

В качестве биodeградируемого матрикса использовали биополимерный материал – композицию гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ (производитель ЗАО «БИОМИР сервис», г. Краснознаменск, Московская область). *Сферо*[®]ГЕЛЬ изготовлен на основе компонентов внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных и обладает высокими биосовместимыми и биостимулирующими свойствами. Для получения ТИК МСК из подкожно-жировой клетчатки человека на 3-м пассаже послойно смешивали с матриксом *Сферо*[®]ГЕЛЬ и культивировали в индукционной хондрогенной среде в течение 14 и 28 дней.

Результаты

При дифференцировке МСК в матриксе *Сферо*[®]ГЕЛЬ наблюдали образование трехмерных структур размером 6 мм. Гистологическая оценка полученных структур показала, что через 14 дней в толще биополимерного матрикса присутствуют клетки с различными морфологическими характеристиками: фибробластоподобные с вытянутым ядром и овальные с округлым ядром, точно установить тип клеток затруднительно. Через 28 дней количество клеток овальной формы с округлым ядром в срезах значительно увеличивается, клеточная популяция становится более однородной, встречаются хондробластоподобные клетки. Клетки разрастаются по образцу «лакун» – группами внедряются в объем матрикса *Сферо*[®]ГЕЛЬ. Обнаружено заметное увеличение количества внеклеточного матрикса, вырабатываемого клетками в процессе культивирования. Собственный внеклеточный матрикс имеет волокнистую структуру, коллагеновая природа которой подтверждается при специфическом окрашивании по методу Маллори. В образцах также выявляется позитивное окрашивание внеклеточного матрикса альциановым синим на кислые гликозаминогликаны, которые являются одним из основных компонентов внеклеточного матрикса хрящевой ткани. Анализ гистологической картины срезов показал наличие структур, подобных нормальной хрящевой ткани.

Заключение

Полученные результаты позволяют надеяться на возможность создания ТИК хрящевой ткани на основе биополимерного матрикса *Сферо*[®]ГЕЛЬ и МСК из подкожно-жировой клетчатки человека.

ОБРАЗОВАНИЕ DE NOVO СТРУКТУРНЫХ ЕДИНИЦ ПЕЧЕНИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДОНОРСКИХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Шагидулин М.Ю.^{1, 2}, Онищенко Н.А.^{1, 2}, Крашенинников М.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Можейко Н.П.¹, Шмерко Н.П.¹, Гичкун О.Е.¹, Андриянова А.А.¹, Волкова Е.Н.¹, Аврамов П.В.¹, Бурлуцкий Я.П.¹, Петраков К.В.¹, Люндун А.В.², Сабурова И.Н.³, Пулин А.А.^{2, 3}, Горкун А.А.³, Демура Т.А.², Перова Н.В.¹, Севастьянов В.И.¹, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

³ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Введение

Полагают, что терапевтический эффект от трансплантации (ТХ) клеток при хронической печеночной недостаточности (ХПН) связан лишь с индукцией репаративной регенерации клеток, сохранившихся в поврежденной печени.

Цель исследования

Показать возможность образования в поврежденной печени новых структурных единиц печени при осуществлении сочетанной ТХ аллогенных клеток печени (КП) и мультипотентных мезенхимальных (стромальных) клеток (ММСК) костного мозга, иммобилизированных на биodeградируемом гетерогенном матриксе.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах породы Vistar и August весом 250–280 г. ХПН моделировали путем затравки крыс CCl_4 в течение 6 недель. ММСК получали по общепринятой методике. КП выделяли из печени по стандартной методике с использованием 0,12% раствора коллагеназы. Оценивали жизнеспособность клеток. Сокультивировали КП и ММСК в течение 3 суток. Донорскую аллогенную клеточную суспензию (КП: $2,5\text{--}5 \times 10^6$ + ММСК: $0,5\text{--}1 \times 10^6$) смешивали с гетерогенным матриксом *Сферо*®ГЕЛЬ и трансплантировали в поврежденную печень реципиента. Применяли иммуносупрессию (такролимус по схеме). В контрольной группе в поврежденную печень вводили физиологический раствор в том же объеме. Исследовали биохимические показатели печени и выживаемость трансплантированных аллогенных клеток в печени на 30, 90, 180, 270 и 365-е сутки после ТХ биоконструкции (матрикс + суспензия клеток). Морфологию донорских клеток и реципиента анализировали методами световой микроскопии. Использовали морфометрические и иммуногистохимические методы.

Результаты

Жизнеспособность изолированных КП колебалась от 73 до 80%. В экспериментальной группе все биохимические показатели вернулись к норме к 5–7-му дню после ТХ. В контрольной группе – только к 18-му дню. Через 3 месяца после ТХ в исследуемой группе выявлены: пролиферирующие аллогенные гепатоциты с высоким содержанием гликогена, а также пролиферация эпителия желчных протоков и новообразованные сосуды. Через 1 год после ТХ также обнаружены: жизнеспособные аллогенные клетки печени, вновь образованные желчные

протоки и вновь образованные кровеносные сосуды. Деструкция в печени реципиента (дистрофия, наличие жировых вакуолей в гепатоцитах, наличие соединительной ткани и др.) была существенно менее выражена, чем в контрольной группе.

Выводы

Трансплантация КП и ММСК, иммобилизованных на гетерогенном матриксе, способствует новообразованию структурных единиц печени в поврежденной печени. Метод является актуальным и может быть в будущем применен в клинике для коррекции ХПН как мост перед трансплантацией печени.

ПРИМЕНЕНИЕ ПОРИСТОГО ТИТАНА С ФИБРОБЛАСТАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВНУТРИКОСТНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Шевцов М.А.^{1, 2}, Галибин О.В.¹, Пинаев Г.П.², Суслов Д.Н.¹, Блинова М.И.², Юдинцева Н.М.², Потокин И.Л.², Иванова А.А.⁴, Савченко О.Н.⁴, Питкин М.Р.³

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

³ Тафтский университет, Бостон

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Изучение новых подходов в протезировании нижней конечности является приоритетным направлением современной ортопедии. Одно из перспективных направлений – внутрикостное протезирование, которое впервые было предложено проф. Per-Ingvar Brånemark. В своем исследовании мы изучили *in vivo* возможность применения материала пористого титана для протезирования нижней конечности на модели ампутации задней конечности у кролика выше колена. Для усиления процессов остеоинтеграции титановые штифты *in vitro* были предварительно обработаны дермальными фибробластами в коллагеновом геле в течение 7 дней. Клеточный монослой на титане определялся при помощи метода сканирующей электронной микроскопии. После ампутации задней конечности кролика интрамедуллярно вводился титановый стержень. Проводилось мониторингирование расположения стержня методом рентгенографии бедра в стандартных проекциях. Методом динамической трехфазной сцинтиграфии (внутривенное введение 111 MBq ^{99m}Tc-MDP) исследовались стромально-сосудистые взаимодействия с материалом титанового протеза. В дополнении к сцинтиграфии проводилось гистологическое исследование процессов неоангио- и остеогенеза в просвете титановых пор стержня. Имплантация стержня в просвет бедренной кости хорошо переносилась животными и не приводила к развитию осложнений. При трехфазной сцинтиграфии установлено, что в динамике в области пористого имплантата, предварительно обработанного дермальными фибробластами, повышены процессы неоангио- и остеогенеза по сравнению с имплантатами без клеточной обработки. Полученные результаты при сцинтиграфии были подтверждены и при проведении гистологического исследования материала протеза. Прямая внутрикостная фиксация протеза является перспективным методом протезирования нижней конечности. Использование материала пористого титана с дермальными фибробластами, способствующими лучшей интеграции протеза с окружающими тканями, может позволить повысить эффективность протезирования у пациентов с нарушениями кровоснабжения, при которых имеется замедление регенеративных процессов.

ИЗУЧЕНИЕ ЭЖЕКЦИИ ПЕПТИДОВ СЕРДЦА ПОРОСЯТ ИЗ АЛЬГИНАТНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ В ЖИДКУЮ ФАЗУ

Шканд Т.В., Чиж Н.А., Рошаль А.Д., Сandomирский Б.П.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

В настоящее время большое внимание уделяется поиску факторов, которые активизируют процессы репаративной регенерации миокарда, уменьшают зону некроза и восстанавливают паранекротическую область, что предотвращает развитие сердечной недостаточности. В экспериментальных и клинических работах показана эффективность применения цитокинов и регуляторных пептидов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-2, пептидные комплексы тканей и т. п.) в терапии острых и хронических поражений сердца. В качестве основы (формы) для подведения действующего вещества в зону локального повреждения сердца используют коллаген, фибрин, а также сложные композитные синтетические материалы. Особое место занимают соли альгиновой кислоты, получаемые из морских водорослей.

Цель работы

Изучение динамики эжекции пептидов экстрактов сердца новорожденных поросят из гелей альгинатов в жидкую фазу.

Материалы и методы

Для исследования готовили плотные и жидкие формы альгината натрия на основе экстрактов сердца новорожденных поросят (100 мкг пептидов / 1 мл). Образцы стерилизовали методом автоклавирования с помощью парового стерилизатора при температуре 112 °С в течение 20 мин. Скорость эжекции определяли с помощью спектрофотометрии на длинах волн 220–450 нм. В качестве жидкой фазы для экстракции служил 0,9% раствор NaCl.

Результаты

Жидкий гидрогель может быть использован для введения инъекционно в миокард с тем, чтобы он играл роль «заплаты». Такой гель формируется при 2% концентрации альгината. Плотный гидрогель для аппликации на поврежденную поверхность сердца образуется при 10% концентрации альгината натрия. Также плотный гель альгината натрия получали и в таблетированной форме путем помещения гидрогеля в блистер. Результаты исследований показали, что на 1, 3 и 7-е сутки после посева роста бактерий и грибов выявлено не было. При сравнении оптических плотностей водных экстрактов спектрофотометрически показано, что после стерилизации наличия в растворах продуктов карамелизации гидрогеля выявлено не было, что свидетельствовало об отсутствии разрушения полимерных цепей альгинатов. Нами обнаружено, что на начальном этапе (от 3 до 6 мин) скорость выхода пептидов была одинаковой как для плотного, так и для жидкого гидрогеля. Это говорит об одинаковой динамике процессов регистрируемой диффузии пептидов экстракта в геле. В случае таблеток плотного геля пептидные компоненты экстракта полностью извлекались за 4–5 мин экстракции.

Выводы

Формирование жидкого и плотного гидрогеля зависит от его концентрации. Гидрогели поддаются стерилизации методом автоклавирования. Стерилизация гидрогелей не приводит к разрушению полимерных цепей альгинатов. Эжекция компонентов экстракта сердца поросят происходит одинаково эффективно как из жидкого, так и из плотного геля. Наибольшую эффективность извлечения наблюдали в первые 3–6 минут контакта геля с жидкой фазой.

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОГО АППАРАТА ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ БИОМАТЕРИАЛАМИ

Рябинин В.Е., Супрун В.И., Егоров А.П.

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»

Минздравсоцразвития России, Челябинск

ООО «Миасский завод медицинского оборудования», Миасс

Несмотря на определенные успехи медицины в области лечения печеночной и почечной недостаточности, интоксикаций различного генеза, заболеваемость и смертность при этих состояниях остаются по-прежнему на высоком уровне. Это связано не только с недостаточной обеспеченностью определенных категорий пациентов соответствующим оборудованием и расходными материалами, но и с несовершенством имеющегося медицинского оборудования и методов лечения. В настоящее время нигде в мире не производится медицинское оборудование, позволяющее одновременно осуществлять комплекс экстракорпоральных методов очищения крови, включающих гемодиализ, гемо- и плазмофильтрацию, гемо- и плазмосорбцию, в сочетании с методами нормализации обменных процессов при использовании соответствующего тканевого или клеточного материала.

Благодаря совместной работе специалистов Челябинской медицинской академии и ООО «Миасский завод медицинского оборудования» разработан промышленный образец аппарата «Биоискусственная печень», продемонстрировавший высокую эффективность в экспериментально-клинических исследованиях. Было показано, что использование модифицированного метода альбуминового диализа и цитозоля печени свиней в экстракорпоральном контуре аппарата оказывает выраженное терапевтическое действие при лечении пациентов с печеночной недостаточностью различного генеза.

С целью увеличения эффективности лечения различных групп пациентов, в том числе с почечной и печеночной недостаточностью, разрабатываются подходы для создания на основе аппарата «Биоискусственная печень» мультифункционального аппарата для очищения крови и нормализации обменных процессов с использованием биологически активных материалов. Большие перспективы в этом отношении раскрывают биоинженерия, тканевая инженерия и клеточные технологии, позволяющие использовать живые клетки, ткани и биологически активные вещества в качестве терапевтических устройств и средств, замещающих дефектные органы и ткани. Проводимые исследования направлены на разработку новых алгоритмов и программного обеспечения аппарата, позволяющих сочетать известные и новые технологии в рамках конструируемого устройства с созданием более эффективной системы экстракорпоральной детоксикации и нормализации обменных процессов, разработку конструкции биореактора с оптимальными режимами массопереноса и функционирования клеточных биоинженерных 3D-конструкций для использования в мультифункциональном аппарате для очищения крови.

Реализация НИОКР позволит создать конкуренцию западным странам на новом рынке продукции биоискусственных органов и тканей, а также биореакторов и биоматериалов, предназначенных для создания оптимальных условий функционирования этой продукции.

**9. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА
ИНФЕКЦИЙ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И КАРДИОХИРУРГИИ**

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Габриэлян Н.И.¹, Арефьева Л.И.¹, Горская Е.М.¹,
Аветисян Л.Р.², Чернуха М.Ю.², Шагинян И.А.²

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России

Ежегодно в Российской Федерации, как и в странах Европы и США, растет востребованность в проведении высокотехнологичных операций, в перечень которых входят как кардиохирургические операции, проводимые на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения, так и операции, связанные с трансплантацией жизненно важных органов. Все более актуальными становятся вопросы идентификации источников госпитальных инфекций, механизмов формирования госпитальных штаммов, изучения значимости отдельных путей и факторов передачи инфекционного начала. Среди прочих возбудителей актуальной остается синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные штаммы которой до настоящего времени являются ведущими условно-патогенными микроорганизмами, ассоциируемыми с клинически наиболее тяжелыми формами течения инфекционного процесса.

Цель исследования

Анализ данных, полученных при проведении классических бактериологических, эпидемиологических, клинико-лабораторных и молекулярно-эпидемиологических исследований, выполненных в период с 2007-го по 2010 г. Основной пул штаммов *P. aeruginosa* изолирован из биологических жидкостей пациентов и смывов с предметов и аппаратуры, непосредственно контактирующих с кожей и слизистыми в процессе пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Результаты

Все штаммы синегнойной палочки, как выделенные из внешней среды отделения реанимации, так и изолированные из проб крови, бронхоальвеолярных дренажей, мочи и других биологических жидкостей, отличались высокой устойчивостью к основным группам антибиотиков, используемым в стационаре. Геномное разнообразие 144 штаммов *P. aeruginosa*, выявленное методами RAPD-PCR, подтверждено MLST. Показано, что штаммы принадлежали к генотипам ST235, ST446, ST598. Доминирующим явился генотип 235, выявленный в более чем 50% исследованных образцов. Анализ ДНК штаммов, с установленной множественной резистентностью к антибиотикам, на наличие интегронов позволил заключить, что только штаммы генотипа 235 содержали в геноме интегроны с кассетами генов β-лактамазы blaGES5 и аминогликозид аденилилтрансферазы aadA6, обеспечивающих устойчивость микроорганизмов к карбапенемам, пенициллинам и гентамицину.

Известно, что проведение рациональной антибиотикопрофилактики и терапии послеоперационных инфекций в условиях, когда в качестве возбудителей изолируется *P. aeruginosa*, практически невозможно именно в связи с высокой резистентностью, а зачастую и мультирезистентностью госпитальных штаммов. Именно поэтому, с учетом собственных и литературных данных о высоком уровне контаминации предметов медицинского назначения и внешней среды в отделениях реанимации и интенсивной терапии, наиболее эффективные способы предупреждения послеоперационной инфекции связаны с неукоснительным использованием схем и методов, способствующих поддержанию действующих норм и правил антиинфекционного режима.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ДИАГНОСТИКИ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Тартаковский И.С., Галстян Г.М., Груздева О.А.,
Габриэлян Н.И., Карпова Т.И.

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», кафедра эпидемиологии

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Профилактика нозокомиального легионеллеза в настоящее время является общепризнанным компонентом общей стратегии борьбы с внутрибольничными инфекциями. Причиной вспышек легионеллеза в лечебных учреждениях является контаминация легионеллами систем водоснабжения и аспирация воды пациентами групп риска при использовании водопроводных кранов или душевых, а также медицинского оборудования. Новое направление профилактики нозокомиальных инфекций основано на микробиологическом мониторинге показателей безопасности воды систем водоснабжения и осуществлении мероприятий по исключению или минимизации контактов пациентов групп риска (прежде всего пациентов на фоне иммуносупрессии) с контаминированной водой. Помимо профилактики легионеллеза данное направление имеет большое значение для профилактики нозокомиальных инфекций, вызываемых и другими возбудителями, для которых возможен водный путь передачи, прежде всего *Pseudomonas aeruginosa*. За последние годы в Российской Федерации разработана современная методическая база для диагностики легионеллеза, выявления легионелл в окружающей среде; внедрены эффективные методы эпиднадзора за легионеллезной инфекцией. Исследования, проведенные в 2010–2012 гг., выявили высокий уровень контаминации *Legionella pneumophila* системы горячего водоснабжения (68%) при обследовании 16 корпусов 5 многопрофильных ЛПУ г. Москвы, в том числе в отделениях групп риска (трансплантология, гематология, интенсивная терапия и др.). Среди штаммов *Legionella pneumophila*, циркулирующих в системе горячего водоснабжения ЛПУ г. Москвы, преобладали штаммы следующих серогрупп: 6 (44%), 5 (26%) и 1 (13%). В 9% исследованных образцов воды и биопленок в ассоциации с *L. pneumophila* были выделены другие микроорганизмы-возбудители внутрибольничных инфекций: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Brevibacterium vesicularis*, *Micrococcus luteus*. Два наиболее стандартизованных метода лабораторной диагностики легионеллеза (определение антигена легионелл в моче иммунохроматографическим методом и бактериологический анализ бронхоальвеолярного лаважа) были использованы при обследовании больных пневмониями в отделении реанимации и интенсивной терапии Гематологического научного центра. Легионеллезная этиология подтверждена в 12% случаев тяжелых пневмоний. Из БАЛ пациентов выделены культуры *Legionella pneumophila* серогрупп 1 и 3. Используемый в работе алгоритм диагностики представляется перспективным для обязательного включения в протокол обследования тяжелых пневмоний у пациентов групп риска, в частности пациентов трансплантологических центров. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости организации комплекса мероприятий по внедрению методов профилактики и диагностики легионеллеза в современных стационарах.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА КРОВООБРАЩЕНИЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Мурашов Н.С., Габриэлян Н.И., Толпекин В.Е., Игнатова Н.В., Киласев Н.Б.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Применение систем МПК способствовало снижению послеоперационной летальности, внедрению новых медицинских направлений, таких, как 2-этапная трансплантация сердца, и позволило успешно оперировать ранее считавшихся неоперабельными больных. Однако, несмотря на совершенство современных биополимеров, изделия из них остаются инородным телом для организма больного и местом бактериальной контаминации.

Целью настоящего исследования является:

- 1) анализ частоты развития гнойно-септических осложнений (ГСО) и их преимущественной локализации;
- 2) выявление этиологии возбудителей и факторов риска развития ГСО при работе в организме больного гибридной системы «организм – насос».

ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова располагает опытом применения МПК. ИС было применено у 17 пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, обход желудочков сердца был использован у 53 больных с рефрактерной послеоперационной сердечной недостаточностью, внутриаортальная контрпульсация проводилась у более чем 500 пациентов при различных формах ишемии миокарда.

Анализируя спектр бактериальных возбудителей ГСО у больных с системами ИС, мы хотели отметить, что в этих случаях значительно большее провоцирующее значение имеют представители неферментирующей грамотрицательной флоры, превышающие фоновый уровень отделения реанимации, где отмечается стабильно наиболее высокий уровень контаминации.

Контаминация НГОБ составила в ОРИТ 9%, тогда как у больных с ИС эта флора присутствовала в 21,3% случаев и обладала множественной резистентностью ко всем классам протестированных антибиотиков.

Сравнительные данные о соответствии используемых у больных с МПК антибиотиков и чувствительности к ним выделяемой флоры соответственно полученным антибиотикограммам показали растущую устойчивость возбудителей ГСО к антибиотикам различных групп, в том числе и к препаратам «резерва», что определяет трудности и даже невозможность создания эффективных схем профилактического их использования. В этой связи на первый план выходят вопросы разработки программ и схем противозидемических и медико-санитарных мероприятий, направленных на создание условий предупреждения ГСО, а не на лечение уже развившихся осложнений.

ИММУННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В КАРДИОХИРУРГИИ

Малиновская В.В.

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России, Москва

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

В настоящее время предупреждение гнойно-септических (гнойно-воспалительных) осложнений, возникающих в результате проведения операций или комплекса лечебно-диагностических мероприятий является одной из наиболее значимых проблем, стоящих перед клинической медициной и прежде всего хирургией высоких технологий.

Множественная лекарственная устойчивость возбудителей послеоперационных инфекционных заболеваний, несмотря на усилия специалистов, занимающихся разработкой указанной проблемы, до настоящего времени не имеет тенденции к снижению. Современный подход к проблеме предупреждения инфекционных осложнений строится на основе двух принципов: принципа эффективного воздействия на микроорганизм-возбудитель и принципа активизации собственного антиинфекционного потенциала пациента за счет достижения оптимального уровня функционирования иммунной (в том числе интерфероновой) системы. Первые исследования, иллюстрирующие значимость активации собственных защитно-приспособительных возможностей кардиохирургических пациентов, прооперированных в условиях ИК, для предупреждения развития послеоперационных инфекционных осложнений, были проведены на клинической базе НИИТиО МЗ России. У пациентов с пороками сердца ревматической этиологии, перенесших клапанзамещающую операцию, в раннем послеоперационном периоде использовали виферон (рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами). Включение препарата виферона в традиционную схему лекарственного ведения пациентов на фоне проведения направленной иммунокоррекции способствовало оптимизации послеоперационного периода. У всех пациентов отмечена положительная динамика показателей интерферонового и иммунного статуса, что клинически проявлялось в нормализации функции системы эндогенного интерферона, снижении длительности температурной реакции, сокращении длительности превентивной антибиотикотерапии, частоты и тяжести инфекционных проявлений. У пациентов контрольной группы послеоперационные инфекционные осложнения имели место у 20% пациентов, в основной группе (использование виферона) осложнений данной категории не выявлено.

Анализ современной специальной литературы, а также имеющиеся прогностические оценки на ближайшую перспективу свидетельствуют о вероятности постоянного роста полирезистентных штаммов в пуле госпитальной флоры, что определяет снижение шансов на возможность проведения эффективной терапии антибиотиками. Не вызывает сомнения, что именно потребности современной клиники диктуют необходимость и значимость дальнейших исследований в области разработки способов и методов иммунотерапии или иммунохимиотерапии для предупреждения госпитальных инфекций и таким образом для повышения эффективности различных видов оказываемой медицинской помощи.

НОВОЕ В ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

*Казаков Э.Н., Сенченко О.Р., Голубицкий В.В.,
Петраков К.В., Арефьева Л.И., Габриэлян Н.И.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования

Показать эффективность использования новой схемы профилактики послеоперационных инфекционных осложнений для пациентов после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы

В работе использованы материалы клинических и лабораторных исследований 200 пациентов кардиохирургического профиля, прооперированных в ФГЦ ТИИО им. академика В.И. Шумакова в период 2006–2011 гг. Всем пациентам выполнены операции на открытом сердце в условиях ИК: шунтирование коронарных артерий (2–5 шунтов), протезирование клапанов, сочетанные операции. Возраст пациентов составил от 42 до 73 лет. Всем пациентам за 1 час до кожного разреза вводился антибиотик широкого спектра действия. Проведен сравнительный анализ двух групп больных: у пациентов первой группы (140 больных) длительность курса введения антибиотика соответствовала времени нахождения пациента в отделении реанимации и соответственно, как правило, не превышала одних суток. С первого дня пребывания в профильном отделении в течение 5–8 суток назначался споробактерин – споровый пробиотик отечественного производства в дозе 0,05 мг/кг веса. Пациенты второй группы (60 больных) после перевода из реанимационного отделения в течение 5–7 дней получали антибиотики широкого спектра. Группы не имели достоверных статистических различий по дооперационным и интраоперационным параметрам.

Результаты

Данные клинико-лабораторного мониторинга показали благоприятное течение послеоперационного периода у пациентов, прошедших пробиотический курс профилактики. Средний койко-день после операции, динамика лейкоцитоза, уровня С-реактивного белка и фибриногена не различались между группами. Выявлена значительно большая частота послеоперационных плевритов, требовавших проведения пункций плевральной полости, в группе больных, получавших полный курс антибиотикотерапии (11,7 против 0,71%). В первой группе ни у одного больного не отмечено проявлений дисбактериоза, в то время как во второй группе таких пациентов было 8,3%.

Выводы

1. Представлены результаты применения новой схемы профилактики инфекционных осложнений, использованной у 200 пациентов кардиохирургического профиля.
2. Показано, что введение пробиотика в схему, традиционно применяемую для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов кардиохирургического профиля после проведения операций в условиях ИК, позволяет минимизировать длительность использования антибиотиков.
3. Выявлена хорошая переносимость и высокая антиинфекционная эффективность использованной профилактической схемы. В качестве отличительной особенности использованной схемы отмечено отсутствие побочных эффектов, свойственных схемам, основанным на использовании антибиотиков.

БАКТЕРИОФАГИ КАК СРЕДСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДЕЗИНФЕКЦИИ

Брусина Е.Б., Дроздова О.М.

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития России, Кемерово

Для современной медицины проблема внутрибольничных инфекций, обусловленных формированием и распространением госпитального варианта (клона) возбудителей, относится к числу приоритетных. Прежде всего, этот тип развития инфекций актуален для высокоспециализированных стационаров, в которых риск инфицирования пациентов определяется в том числе и особенностями иммунного ответа. Госпитальный клон условно-патогенных микроорганизмов, колонизируя внешнюю среду стационара, становится мощным источником инфекции. Особую клиническую значимость приобретают случаи, обусловленные возбудителями сапронозов, такими, как *Pseudomonas aruginosa*. Элиминация возбудителей осложняется формированием биопленок, а также трудностями проведения качественной дезинфекции в присутствии пациентов. Ранее в серии экспериментальных работ нами была доказана возможность взаимодействия бактериофагов с возбудителями внутрибольничных инфекций на объектах больничной среды. Получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности применения бактериофагов как средств биологической дезинфекции. Показано, что обязательным условием применения бактериофагов для эррадикации возбудителей с объектов внешней среды является чувствительность возбудителя инфекции и степень литической активности фага. Предлагаемый способ использования заключается в нанесении препарата путем распыления на объекты больничной среды. Важно, что при этом присутствие пациентов не является лимитирующим фактором. Доза препарата составляет 1 мл на 1 квадратный метр поверхности помещения, препарат разводится физиологическим раствором для избежания эффекта вспенивания во время распыления. Длительность циркуляции фага после его внесения в больничную среду определяется его видом, расой, количеством субстрата для размножения, степенью литической активности и существенно не зависит от дозы внесенного препарата. Особенности взаимодействия бактериофага и госпитального микроорганизма во многом зависят от характера обрабатываемой поверхности. Наиболее эффективно оно осуществляется на пластиковых, металлических и стеклянных поверхностях и существенно хуже – на бумаге и тканях. При применении синегнойного бактериофага полная элиминация возбудителя достигается в течение суток с прекращением случаев новых заболеваний. При применении сальмонеллезного бактериофага эффект элиминации выражен, достигалось 15-кратное снижение заболеваемости. При дизентерии заболеваемость снижалась в 3–4 раза. В случае применения клебсиеллезного и стафилококкового бактериофагов эффект был менее выражен и продолжителен. Наиболее оптимальным режимом применения является интермиттирующий, с частотой повторений не более 1 раза в месяц. Ежедневное применение во внешней среде с профилактической целью нецелесообразно и экономически неоправданно. Однако несмотря на высокий эпидемиологический эффект применения бактериофагов, не следует рассматривать их как панацею от внутрибольничного инфицирования. Мы полагаем, что применение бактериофагов как средства биологической дезинфекции является, несомненно, эффективным способом управления эпидемическим процессом при различных инфекциях и имеет большие перспективы для таких проблемных госпитальных инфекций, как инфекции, вызванные метициллинрезистентными стафилококками и штаммами неферментирующей грамотрицательной флоры.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ ПЛАЗМЕННО-ОПТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Арефьева Л.И., Габриэлян Н.И., Щербачева Л.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Вопросы снижения инфекционных осложнений госпитального периода для кардиохирургии высоких технологий и трансплантации жизненно важных органов относятся к проблеме, медицинской и экономической, решение которой требует постоянного внимания. Безопасность и качество реабилитационного периода, учитывая, что пациент в раннем послеоперационном периоде рассматривается с точки зрения биологической безопасности как искусственно созданная ниша для нозокомиальной флоры, является одним из приоритетных аспектов современной хирургии. С 2004 г., времени создания под эгидой ВОЗ «Альянса за безопасность пациента», программа инфекционного контроля, затраты на реализацию которой постоянно увеличиваются, становится обязательной составляющей работы медицинских учреждений. Для стационаров хирургического профиля общая цель программы, принятой ВОЗ, предполагает внедрение современных протоколов профилактики развития и распространения послеоперационной инфекции, а также организацию и введение в качестве постоянно действующих мер эффективного инфекционного контроля. Среди разнообразия разработанных схем, способов и путей, направленных на реализацию задач профилактики госпитальных инфекций, особое место занимает использование технологий, позволяющих с высокой эффективностью проводить обеззараживание воздуха и поверхностей, особенно в условиях, требующих соблюдения режима «чистых помещений».

В ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова, начиная с 2002 г., были проведены специальные серии санитарно-бактериологических исследований, поставленных с целью оценки возможностей установки УИК6-01-«АЛЬФА» для деконтаминации воздуха и поверхностей в операционном блоке, перевязочных и других помещениях стационара. Принцип работы испытанных вариантов установок основан на высокоинтенсивном ультрафиолетовом излучении сплошного спектра, который перекрывает всю коротковолновую ультрафиолетовую область, обладающую высокой бактерицидной и вирулицидной активностью.

Анализ результатов исследований показал высокую эффективность плазменно-оптического воздействия на госпитальную флору, что определило последующую закупку установок для плановой и экстренной дезинфекции воздуха и доступных импульсному УФ-поток поверхности в обрабатываемых помещениях.

Заключение

Повысить эффективность поддержания должного антиинфекционного режима в хирургических стационарах, особенно в помещениях, содержание которых требует соблюдения нормативов «чистых» помещений, является трудноразрешимой задачей. В условиях повсеместного распространения госпитальных штаммов, устойчивость которых к лекарственным и иным средствам воздействия отличается прогрессирующим ростом, наличие в арсенале эпидемиологической службы хирургических стационаров эффективных средств экстренной деконтаминации, в частности основанных на плазменно-оптической технологии, является одним из условий, способствующих снижению уровня послеоперационных инфекционных осложнений.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Габриэлян Н.И., Корнилов М.Н., Арефьева Л.И., Горская Е.М., Мойсюк Я.Г.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевыми в проблеме трансплантации жизненно важных органов, в том числе трансплантации печени, продолжают оставаться вопросы предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений. Важность проблемы обусловлена частотой осложнений, высокой летальностью, экономическими расходами, связанными с использованием дорогостоящих лечебных технологий, увеличением времени пребывания прооперированного пациента в стационаре, снижением показателя «оборота койки». До настоящего времени продолжают работы по модернизации известных ранее и поиску новых терапевтических методов и схем предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений. Учитывая, что этиологическим фактором бактериальных осложнений в трансплантологических клиниках являются представители условно-патогенных бактерий, традиционные профилактические методы и схемы основаны на использовании антибиотиков широкого спектра. Основной целью использования антибиотиков является деконтаминация госпитальной флоры, угроза которой приобретает особую реальность в период операции и ранний послеоперационный период. Значительно реже используются антибиотические схемы, направленные на деконтаминацию кишечника с целью предупреждения транслокации эндогенной флоры из кишечного тракта оперируемого пациента. Собственные данные, полученные при изучении патогенеза бактериальных осложнений у реципиентов печени, демонстрируют в качестве основных причин развития послеоперационной инфекции вероятность инфицирования реципиентов печени как в процессе операции, в частности вследствие использования инфицированного трансплантата, так и в период пребывания пациента в отделении реанимации. Выявлена четкая зависимость между вероятностью развития бактериальных осложнений и длительностью послеоперационного пребывания пациентов, перенесших трансплантацию печени, в отделении реанимации. Результаты исследований позволяют также утверждать, что на современном этапе, ввиду высокой антибиотикорезистентности нозокомиальной флоры, перспективным направлением профилактики бактериальных инфекционных осложнений после трансплантации печени является использование биологических технологий. Согласно данным литературы положительные результаты применения биологически активных препаратов по сравнению с вариантами терапии системными антибиотиками и деконтаминации кишечника представлены снижением уровня бактериальных осложнений и длительности госпитального периода у реципиентов печени, получавших пре- и пробиотики. Собственный опыт использования биологической терапии касается применения отечественного препарата – пробиотика «Споробактерин» у 22 взрослых реципиентов трупной печени. Пробиотик назначался на 7–9-е сутки после операции на фоне отмены антибактериальной терапии. Длительность пробиотического курса составила 14 дней. Анализ полученных результатов показал, что у всех реципиентов печени на фоне использования пробиотической терапии преобладали варианты беспроблемного клинического течения – отсутствие гипертермии, клинических и лабораторных проявлений инфекционного процесса.

ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОБНЫХ БИОПЛЕНОК ДЛЯ ХИРУРГИИ И ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.Г., Алексеева Н.Ю., Романова Ю.М.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель работы – актуализировать значение микробных биопленок в развитии патологических процессов, в частности инфекционных осложнений послеоперационного периода, а также их роль в повышении антибиотикорезистентности госпитальных микроорганизмов.

Работы последних лет показали естественную способность микроорганизмов к образованию биопленок. В настоящее время активность пленкообразования может рассматриваться в качестве одной из ведущих причин низкой эффективности профилактических и лечебных курсов использования антибиотиков. Сложная организация биопленок дает возможность бактериальным микроорганизмам, находящимся в составе биопленки, обмениваться сигналами, выделять продукты обмена по специальным каналам и проявлять координирующую активность, свойственную многоклеточным микроорганизмам. Согласно данным специальной литературы бактерии, существующие в биопленках, обладают высоким уровнем толерантности к антителам, фагоцитам, антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам. В отличие от планктонных клеток микроорганизмы в составе биопленки практически изолированы от повреждающих факторов внешней среды и защитных факторов макроорганизма.

В наших исследованиях, проведенных совместно с сотрудниками ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» (лаборатория геной инженерии патогенных микроорганизмов), показано, что различные группы госпитальных микроорганизмов, выделенных в кардиохирургических и трансплантологических отделениях клиники, обладают разной способностью к образованию пленок. Согласно полученным данным наилучшая способность к пленкообразованию (среди госпитальных микроорганизмов – *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *COS*, *Enterococcus spp.* и др.) выявлена у *Acinetobacter spp.* Наиболее значимые показатели пленкообразования определены у штаммов, которые были изолированы из бронхоальвеолярного лаважа, сосудистых катетеров и раневого отделяемого. Относительно высокие значения пленкообразования выявлены у коагулазоотрицательных стафилококков (*CNS*), изолированных из объектов внешней среды и кожи пациентов. Следует отметить, что все взятые в опыт штаммы обладали множественной резистентностью к антибиотикам. Согласно опубликованным данным активно ведутся работы по созданию технологий для предупреждения катетер-ассоциированных инфекций (сосудистых и мочевых), развитие которых во многом связано с формированием на материале катетеров биопленок. Представляют интерес экспериментальные данные, согласно которым получена возможность дезорганизации биопленок штаммами *Staphylococcus aureus*, *CNS* и метаболитами лактобацилл. Для эрадикации биопленочной активности *S. epidermidis* наилучшим оказалось сочетание рифампицина и даптомицина. Не вызывает сомнения, что работы указанных направлений, а также связанные с изучением комплексного воздействия антибиотиков, способных проникать через матрикс биопленки, имеют особую важность для решения проблемы предупреждения и лечения послеоперационных инфекционных осложнений в хирургии и трансплантологии.

АССОРТИМЕНТ ИЗДЕЛИЙ СПЕЦИАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ С КОМПЛЕКСОМ ЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ ИЗ АНТИМИКРОБНЫХ ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Лопандина С.К., Козинда З.Ю., Подгаевская Т.А., Морева Т.В., Ерофеев О.О.

ОАО «Центральный научно-исследовательский институт швейной промышленности»

Для профилактики гнойно-септических инфекций, предотвращения послеоперационных осложнений, сокращения сроков выздоровления в стационарных медицинских учреждениях необходимо применять изделия специального назначения из антимикробных текстильных материалов: постельное и нательное белье, одежду пациентов и медперсонала, предметы ухода, перевязочные средства. Особенно актуально это для клиник, в которых проводится пересадка органов в связи с приемом больными иммунодепрессантов.

Антимикробная активность текстильных материалов обуславливается содержащимися в них биоцидными препаратами, которые непрерывно отщепляются в количествах, безвредных для человека, но достаточных для подавления жизнедеятельности микроорганизмов. Специалистами института разработаны различные виды антимикробных материалов – ткани и трикотажные полотна для медицинской одежды, постельного и нательного белья; нетканые материалы для биологически активных пакетов, применяемых в составе перевязочных средств. Разработана технология биоцидной обработки тканей, адаптированная к оборудованию действующих текстильных предприятий. В производственных условиях текстильные материалы обработаны составами, содержащими наночастицы серебра и алкилбензилдиметиламмоний хлорид, соотношения и концентрации которых выбраны в соответствии с условиями эксплуатации и назначением материалов, а также с учетом синергизма, выявленного в процессе исследований. Помимо антимикробных тканей и трикотажных полотен разработаны многослойные нетканые материалы, сырьевой состав и параметры которых обеспечивают высокие сорбционные свойства, обусловленные способностью одного из сырьевых компонентов к капиллярной конденсации. Волокнистые компоненты в нетканом материале расположены таким образом, что биоцидный препарат, которым обрабатывается материал, фиксируется только в одном из волокнистых холстов. Выбранный состав и параметры нетканого материала обеспечивают необходимое содержание биоцидного препарата и максимальное поглощение экссудата.

Из антимикробных тканей были изготовлены комплекты постельного белья, одежда пациентов и медперсонала. Испытания в клинических условиях, в том числе в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития России, выявили эффективность применения антимикробных изделий для профилактики внутрибольничных инфекций, уменьшения риска послеоперационных осложнений, снижения микробной контаминации кожи пациентов и персонала, самих изделий и воздуха больничных помещений.

На основе многослойных антимикробных нетканых материалов разработаны биологически активные пакеты, которые защищают рану от внешних повреждений и инфицирования и оказывают биоцидное и лечебное действие. Биологически активные пакеты и изделия для их фиксации успешно прошли испытания в отделении челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПЛ МГМСУ.

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Стэцюра И.С., Дроздова Н.Е.

Департамент здравоохранения города Москвы
Организационно-методический отдел по эпидемиологии и профилактике
инфекционных заболеваний в учреждениях здравоохранения, Москва

В настоящее время в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» № 323-ФЗ от 9 ноября 2011 г., СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» и другими нормативными правовыми актами по вопросам санитарно-эпидемиологического благополучия населения усилены требования по обеспечению инфекционной безопасности.

В России сложилась и достаточно эффективно работает система организации и проведения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в медицинских организациях, предусмотренная строительными правилами и нормами, санитарными (санитарно-эпидемиологическими) правилами, нормами и гигиеническими нормативами. В этой системе одной из мер предупреждения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является содержание помещений в соответствии с определенным классом чистоты (группой). Целью обеспечения определенной чистоты воздуха в том или ином помещении медицинской организации является снижение риска послеоперационных осложнений, что особенно актуально для лечебных учреждений, осуществляющих трансплантацию органов и тканей.

Обязательными в настоящее время по классам чистоты являются параметры, регламентированные СанПиН 2.1.3.2630-10 (приложение 3). Однако более жесткие параметры чистоты воздуха предусматриваются технологией «чистое помещение». Этот термин пришел из фармацевтики, из международных норм GMP, которые адаптированы в России в виде ГОСТов.

Применительно к медицинским учреждениям требования к чистоте воздуха изложены в «Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52539-2006 «Чистота воздуха в лечебных учреждениях. Общие требования». Именно в этом документе операционные, где проводится трансплантация органов и тканей, отнесены к высокоасептическим и первыми отнесены в 1-ю группу помещений.

Для приведения чистоты воздуха к оптимальным параметрам в существующих медицинских организациях, оказывающих помощь по трансплантации, а также при проектировании новых учреждений такого уровня, для обеспечения комплексного подхода к чистоте воздуха, наряду с санитарными правилами и нормами необходимо ориентироваться и на ГОСТ Р 52539-2006. При этом необходимо помнить, что адекватное функционирование системы вентиляции и кондиционирования воздуха и оборудование чистых помещений не заменяют, а дополняют традиционные меры борьбы с микроорганизмами в лечебных учреждениях.

10.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ. РАЗНОЕ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС НА КАФЕДРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ГБОУ ВПО «ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА»

Готье С.В.^{1, 2}, Шагидулин М.Ю.^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Москва

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Для непрерывного повышения компетентности, уровня квалификации и профессиональной подготовки специалистов по новому направлению в 2008 г. была создана кафедра трансплантологии и искусственных органов. Кафедра является структурным подразделением лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Свою задачу кафедра видит в удовлетворении потребностей общества в квалифицированных специалистах с высшим профессиональным образованием, потребностей личности в интеллектуальном, культурном, нравственном развитии в избранной области деятельности, повышении сознания и понимания проблем, связанных с трансплантацией жизненно важных органов у медицинской общественности. Сотрудниками кафедры являются: 9 профессоров, 4 доцента, 1 ассистент и 3 лаборанта. Клиническая база кафедры – ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» – ведущее лечебное учреждение России в области трансплантации жизненно важных органов. Это позволяет включать новейшие разработки и технологии Федерального научного центра в учебный процесс кафедры. Кафедра предоставляет образовательные услуги и проводит научные исследования высшего качества, конкурентоспособные как на российском, так и на международном рынках. Сотрудники кафедры непрерывно совершенствуют и повышают результативность процессов образовательной, лечебной и научной деятельности; совершенствуют методологическую, методическую, материально-техническую и информационную базу; непрерывно повышают компетентность персонала, представляющего сплоченную команду высококвалифицированных профессионалов. В учебном процессе излагаются новейшие материалы по основным принципам развития клинической трансплантологии в России, проблемам органного донорства, критериям биологической совместимости органов и тканей при трансплантации, трансплантации жизненно важных органов, особенностям анестезиологического и реанимационного пособия, физиологическим аспектам применения искусственных органов и вспомогательных систем, методам вспомогательного кровообращения, клеточным технологиям, результатам морфологического исследования аллотрансплантированных органов. В результате освоения программы студенты получают базовые знания по клинической трансплантологии и применению искусственных органов, включая показания к трансплантации, технику проведения операций, ведение больных в до- и послеоперационном периодах. В учебно-методическую работу кафедры внедрены результаты диссертационных работ: «Анализ факторов риска и пути оптимизации выживаемости реципиентов сердца»; «Роль маркеров воспаления, тромбообразования, неоангиогенеза и апоптоза в прогнозировании и развитии васкулопатии трансплантированного сердца» и др. На кафедре функционирует научный студенческий кружок. Кафедра принимает активное участие в организации и проведении съездов и конференций по трансплантологии и искусственным органам. Таким образом, кафедра является ведущей в России по профессиональной подготовке специалистов в области трансплантологии и искусственных органов.

ПОДГОТОВКА НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ В ФГБУ «ФНЦТИО ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

Шевченко О.П., Великий Д.А.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Последние годы в нашей стране охарактеризовались увеличением числа трансплантаций органов, открытием новых центров. На сегодняшний день трансплантация органов выполняется в 19 регионах Российской Федерации, при этом в 32 центрах осуществляется трансплантация почки, в 9 – сердца, в 12 – печени, в 3 – поджелудочной железы, в 3 – легкого и в 1 – комплекса «сердце – легкое».

Ведущим трансплантологическим центром нашей страны является ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России. Это уникальное научное клиническое учреждение, решающее весь комплекс биологических, технических, технологических и медицинских проблем, связанных с трансплантологией и искусственными органами. В Центре успешно развивается хирургическая наука, разрабатываются современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, особое внимание при этом уделяется подготовке научных и медицинских кадров. ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России является базовым учреждением ряда высших учебных заведений: Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; Московского авиационного института (Государственного технического университета) и Московского института электронной техники (Государственного технического университета).

В Центре активно реализуются программы послевузовского профессионального образования. Подготовка клинических ординаторов осуществляется по таким специальностям, как сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и реаниматология, хирургия, нефрология и др., при этом за последние 5 лет в клинической ординатуре прошли обучение более 100 выпускников медицинских вузов. Обучение в аспирантуре осуществляется по специальностям: трансплантология и искусственные органы, сердечно-сосудистая хирургия, анестезиология и реаниматология и нефрология. В период с 2006 по 2011 г. более 20 специалистов прошли обучение в аспирантуре ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, и все они успешно защитили диссертационные работы.

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

В ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России проводится обучение специалистов согласно лицензии на право ведения образовательной деятельности по программам дополнительного профессионального образования, имеющим государственную аккредитацию, на циклах повышения квалификации по основным направлениям деятельности Центра, среди которых: анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов, донорство в клинической трансплантологии, клиническая трансплантация печени, клиническая трансплантация почки, патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов, трансплантационная иммунология и иммуносупрессия и др.

За период с 2009-го по 2011 г. в ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России прошли обучение более 320 специалистов по программам дополнительного профессионального образования из 35 городов России и ближнего зарубежья. В связи с развитием трансплантологии и увеличением количества трансплантологических клиник в нашей стране подготовка научных и медицинских кадров продолжает оставаться одним из приоритетных направлений деятельности нашего Центра.

ПУТИ ВНЕДРЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЙ В ОБЛАСТИ МЕДИЦИНЫ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Шевченко О.П., Никитина М.В.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Создание и эффективное использование результатов интеллектуальной деятельности (РИД) рассматриваются сегодня как ключевой ресурс модернизации отечественной экономики, развития медицины и здравоохранения. Подтверждением этому является создание специальной комиссии в Минздраве России, одной из задач которой является содействие практическому внедрению объектов интеллектуальной собственности, созданных в подведомственных медицинских учреждениях.

Основная проблема на сегодняшний день заключается в практическом использовании (внедрении) РИД медицинского назначения. Патент на изобретение рассматривается традиционно как объективный показатель научной работы, удостоверяющий приоритет, авторство разработчиков, и свидетельствует о новизне и высоком уровне исследования. Однако в современных условиях возрастает значение коммерческой составляющей РИД. Эффективное внедрение изобретений медицинского назначения, относящихся к продуктам (лекарственные средства, устройства, предназначенные для лечения, диагностики и др.), представляет собой сложную задачу, поскольку требует, как правило, организации высокотехнологичных производств этих объектов.

Использование же в клинической практике изобретений, относящихся к новым способам лечения, диагностики и профилактики заболеваний людей, требует получения специального разрешения Минздрава России. В настоящее время вопросы порядка регистрации новых медицинских технологий и порядка получения таких разрешений остаются неясными.

В настоящее время в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России поддерживается в силе 15 служебных РИД, решается вопрос о путях и формах их практического внедрения. Среди них ряд изобретений («Способ выбора реципиента при пересадке трупной почки», «Способ и трансплантат для лечения печеночной недостаточности» и др.) признаны Федеральным институтом промышленной собственности «перспективными» и опубликованы в соответствующих информационных базах данных.

Значительную помощь в ускорении использования медицинских РИД могла бы оказать поддержка со стороны Минздрава России, например деятельность по отбору наиболее перспективных для внедрения объектов интеллектуальной собственности; упрощение, ускорение процедуры получения разрешений на использование в клинике новых лечебно-диагностических способов. Важным обстоятельством при этом является материальное поощрение организационно-патентообладателей и авторов-создателей перспективных для внедрения РИД. Помощь медицинским учреждениям со стороны Минздрава России в поиске инвесторов для организации производств изделий медицинского назначения, содержащих изобретения, также трудно переоценить для развития инноваций в области здравоохранения.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ КРИЗИСА В ОРГАННОМ ДОНОРСТВЕ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Губарев К.К., Крстич М., Ватазин А.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Организация процесса донорства органов исключительно сложна и зависит от ряда условий и обстоятельств, каждое из которых может оказаться решающим. Какой бы совершенной ни была инфраструктура здравоохранения, какими бы ни были современными технологии и профессиональными специалистами разных медицинских специальностей, выполняющие все виды клинической медицины, при отсутствии адекватной системы выявления возможных доноров органов не будет органов для трансплантации реципиентам, находящимся в листах ожидания в центрах, выполняющих трансплантацию органов. Таким образом, донорский пул может быть увеличен путем проведения системных мероприятий, направленных на совершенствование медицинского персонала и восприятия данной проблемы в муниципальных учреждениях здравоохранения на территории Московской области.

Важную роль для преодоления кризиса органного донорства на территории Московской области имеет организация образовательных программ, включающих в себя правовые, организационные и клинические аспекты органного донорства. Образовательная программа предполагает получение слушателями современных знаний по трансплантации солидных органов, проблемам донорства органов и тканей, интенсивной терапии и реанимационно-анестезиологическому пособию «управление донором» для поддержки и сохранения функциональной полноценности его органов. Программа включает освоение методик клинического обследования возможных доноров органов, интерпретации данных современных клинических методов. Основные задачи заключаются в углублении профессиональных знаний и совершенствовании практических навыков по констатации и диагностике смерти мозга; освоении теоретических и практических аспектов донорства органов и тканей, инновационных медицинских технологий в диагностике и констатации смерти мозга при необратимых патологических состояниях, овладении принципами и практическими навыками комплексной оценки состояния возможного донора органов для трансплантации органов, повышении профессионального уровня в соответствии с квалификационными требованиями.

Вполне очевидно, что по мере возникновения перспективных задач для организации образовательного процесса для преодоления кризиса органного донорства будут решаться старые и возникать новые вопросы для его преодоления. Таковы особенности распространения и развития процесса донорства органов для трансплантации.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

*Пронченко И.А., Ермакова И.П., Бузулина В.П., Корнилов М.Н.,
Ярошенко Е.Б., Мнацаканян Д.С., Колиашвили Т.К., Шмерко Н.П.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, Москва

Задачей исследования явился анализ механизмов остеопороза, часто возникающего у мужчин в поздние сроки после пересадки солидных органов. Состояние гормональной регуляции костного обмена исследовано в динамике у 20 мужчин в возрасте 45 ± 13 лет (41 наблюдение) после ортотопической трансплантации сердца (ТС), у 75 мужчин в возрасте 41 ± 12 лет (95 наблюдений) после аллотрансплантации трупной почки (АТП) и у 17 мужчин в возрасте 42 ± 10 лет (30 наблюдений) после ортотопической трансплантации печени (ОТП). Сроки после ТС, АТП и ОТП составили соответственно 63 ± 42 , 47 ± 32 и 33 ± 37 месяца и были достоверно выше у мужчин после ТС. Кумулятивные дозы глюкокортикоидов были достоверно выше после АТП, чем после ТС и ОТП ($p < 0,004$). Костный обмен у мужчин после пересадки солидных органов характеризовался ускорением костной резорбции (повышением уровня β -кросслапов (БКЛ), более выраженным после АТП и ТС, и повышением тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) после АТП) и умеренным ускорением костного формирования (повышением уровня остеокальцина (ОК) после АТП и аминотерминального пропептида проколлагена I типа (АТППК1) во всех группах). Нарушения костного обмена ассоциировались с достоверным снижением Т-критерия МПК поясничных позвонков ($p = 0,001$) и шейки бедра ($p = 0,001$), более выраженным после АТП и ТС. Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был повышен у 70, 44, 34% мужчин соответственно после АТП, ТС и ОТП, при этом у мужчин после АТП в достоверно большей степени, чем после ТС и ОТП ($p < 0,05$). Значения тестостерона (Те) и индекса свободного Те (Инд. св. Те) у мужчин после пересадки солидных органов в среднем не отличались от значений у здоровых, в то время как индекс свободного эстрадиола (Инд. св. E2) во всех группах оказался достоверно повышенным, притом в наибольшей степени у мужчин после АТП ($p < 0,03$). МПК позвонков и шейки бедра у мужчин после АТП обратно коррелировала с маркерами резорбции и с ПТГ и прямо – с Инд. св. Те, а МПК шейки бедра у мужчин после ТС – обратно с ПТГ. Получены тесные прямые корреляции между ПТГ и маркерами костного обмена у мужчин после ТС и ОТП и маркерами резорбции кости после АТП. Кроме того, у мужчин после ОТП выявлены отрицательные корреляции между маркером резорбции ТРКФ и индексами св. Те и св. E2 ($p < 0,05$). Уровень ПТГ у мужчин после АТП и ТС тесно прямо связан с кумулятивной дозой метипреда ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), у мужчин после АТП – обратно с Инд. св. E2 ($p < 0,05$), а после ОТП – обратно с Инд. св. Те и Инд. св. E2 ($p < 0,05$). Таким образом, гиперпаратиреоз играет ключевую роль в развитии нарушений обмена и снижении минеральной плотности кости в отдаленные сроки после пересадки солидных органов у мужчин. Его выраженность тесно связана с кумулятивной дозой глюкокортикоидов (после АТП и ТС), снижением Инд. св. Те (после ОТП) и Инд. св. E2 (после ОТП и АТП).

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ, СОСТОЯНИЕ И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ

Ермакова И.П., Пронченко И.А., Бузулина В.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Мнацаканян Д.С., Колиашили Т.К., Шмерко Н.П.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, Москва

Минеральная плотность поясничных позвонков и шейки бедра (МПК L2–L4, МПКneck), а также состояние и гормональная регуляция костного обмена исследованы 72 раза у 54 женщин в возрасте 44 ± 11 лет через 46 ± 35 месяцев после аллотрансплантации трупной почки (АТП) и 73 раза у 34 женщин в возрасте 48 ± 10 лет через 28 ± 17 месяцев после ортотопической трансплантации печени (ОТП). Возраст женщин после ОТП оказался достоверно выше ($p = 0,022$), а сроки после операции ниже ($p = 0,000$), чем у женщин после АТП. Кумулятивные дозы глюкокортикоидов составляли соответственно 10 ± 13 и 18 ± 12 г ($p = 0,004$). МПК L2–L4 и neck были снижены в обеих группах ($p = 0,000$), притом более значительно при АТП ($p = 0,001$). Нарушение костного обмена после пересадки солидных органов характеризовалось преимущественно ускорением костной резорбции – повышением уровня β -кросслапов (БКЛ) и тартратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), выраженным в большей степени у женщин после АТП ($p = 0,000$). При ОТП также были повышены все маркеры формирования кости: остеокальцин (ОК), костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и аминотерминальный пропептид проколлагена I (АТППКI), а при АТП – только ОК и АТППКI. Непосредственная обратная связь между МПК (как L2–L4, так и neck) и маркером резорбции ТРКФ ($p < 0,01$), а также всеми маркерами формирования кости ($p < 0,05$) выявлена только у женщин после ОТП. При АТП лишь 2 показателя обмена кости ТРКФ и КЩФ обратно коррелировали с МПК neck. Повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) наблюдалось у 79 и 25% женщин после АТП и ОТП соответственно и в большей степени было выражено после АТП ($p = 0,000$). 44% женщин после АТП и 50% женщин после ОТП находились в состоянии постменопаузы. Уровень эстрогена (Е2) оказался в среднем сниженным только у женщин после ОТП, индекс свободного Е2 (Инд. св. Е2) нормальным, а уровень тестостерона (Те) и индекс свободного Те (Инд. св. Те) – сниженными в обеих группах в аналогичной степени. Вместе с тем МПК L2–L4 у женщин после АТП была прямо тесно связана с Инд. св. Е2 ($p < 0,01$) и обратно с ПТГ ($p < 0,05$), в то время как у женщин после ОТП – только с Инд. св. Те ($p < 0,01$). Корреляционный анализ, однако, не выявил какой-либо связи между маркерами резорбции (БКЛ и ТРКФ) и уровнем секреции ПТГ и половых гормонов в обеих группах. Таким образом, МПК как осевого, так и периферического скелета снижена у женщин в отдаленные сроки после пересадки солидных органов, притом при АТП значительнее, чем при ОТП, что обусловлено более выраженным ускорением костного обмена. МПК L2–L4 у женщин после АТП обратно связана с ПТГ и прямо с Инд. св. Е2, а после ОТП – с Инд. св. Те. Выраженность резорбции кости не зависит от ПТГ не только после ОТП, но и после АТП, при которой он повышен чаще и в значительно большей степени. Снижение уровня Те и Инд. св. Те характерно как для женщин после АТП, так и после ОТП, а снижение Е2 – только после ОТП.

ЭНКОПРЕЗ, ГИПОГОНАДИЗМ: ВОЗМОЖНОСТЬ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

*Куликов А.В., Архипова Л.В., Куликов Д.А., Смирнова Г.Н.,
Куликова П.А., Гаврилюк В.Б., Пестрицкая Е.А.,
Филюшкин Ю.Н., Приходько Д.А., Машков А.Е.*

ФГБУ науки «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
факультет фундаментальной медицины, Москва

ООО «Медиор», Пущино

Благодаря серьезным успехам, достигнутым в последние несколько лет, клеточная и тканевая трансплантология все глубже проникает в практическое здравоохранение. Показано, что пересадка ксено-, алло- или аутологичных тканей может стимулировать собственный регенеративный потенциал организма.

Энкопрез (анальная инконтиненция) – та или иная степень слабости замыкательного аппарата прямой кишки с нарушением произвольного удержания содержимого толстой кишки. Заболеваемость увеличивается с возрастом – энкопрез диагностируется у 45% пациентов домов престарелых (Chitkara, 2007; Palsson, Turner et al., 2009). Энкопрез – изнуряющее заболевание, которое имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение. Это одна из наиболее частых причин, приводящих к необходимости домашнего медицинского ухода за больными (Brown, Wadhawan, Nelson, 2010). Люди с анальной инконтиненцией испытывают значительные трудности с адаптацией в обществе. У пациентов с нарушением акта дефекации выше психо-социальная заболеваемость (Athanasakos, Kemal et al., 2010).

Исходя из анализа литературы, мы предположили возможность применения аллотрансплантации тканей для коррекции энкопреза. Ключевой проблемой на тот момент явилось отсутствие адекватной модели данного заболевания. В связи с этим прежде всего нами была разработана экспериментальная модель анальной инконтиненции, суть которой заключается в хирургическом иссечении участка прямой кишки с захватом мышц наружного анального сфинктера. После оперативного повреждения анальной области нарушалась функция запирающего аппарата прямой кишки. Для ликвидации образовавшегося органического и функционального дефекта пересаживали аллогенную ткань костного мозга в зону вокруг хирургической раны, что приводило к ускоренной регенерации тканей без образования рубца. Проведен комплекс физиологических и гистологических исследований. После завершения экспериментальной части работы метод модифицирован для клиники, где в качестве трансплантата использовали уже не аллогенную, а аутологичную ткань костного мозга. На сегодня проведено 9 операций с положительным эффектом. Получено авторское свидетельство РФ.

Кроме того, авторами разработана новая, оригинальная модель мужского гипогонадизма, отличающаяся от существующих аналогов стойким нарушением гормонообразующей и репродуктивной функций. На основании имеющегося опыта работ по пересадке тканей в иммунопривилегированные области (передняя камера глаза, яичко) разрабатывается трансплантологический способ компенсации данной патологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы президиума РАН «Поддержка инноваций и разработок» 2007, 2009, 2011; «Фундаментальные науки медицине» 2012.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*Хубутия М.Ш., Доронина Н.В., Пинчук А.В.,
Воробьев В.В., Пожарова О.В., Боровкова Н.В.*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения,
Москва

Для предупреждения развития реакции отторжения трансплантата перед каждой трансплантацией органа выполняют перекрестную пробу (cross-match) между донором органа и реципиентом. В настоящее время интерес вызывает также определение *de novo* образованных донор-специфических антител (ДСА) в посттрансплантационном периоде. На сегодняшний день существуют несколько методов определения донор-специфических антител в сыворотке реципиента: серологический метод, в основе которого лежит комплементзависимый микролимфоцитотоксический тест (cross-match реакция), цитометрический метод и метод на основе xMAP-технологии.

Цель

Сравнительный анализ методов определения ДСА.

Материалы и методы

Определение донор-специфических антител проведено в 18 образцах сыворотки крови реципиентов в посттрансплантационном периоде на 3–21-е сутки. Источником донорских антигенов служили криоконсервированные лимфоциты селезенки доноров органов. Определение ДСА проводили параллельно двумя методами: с помощью комплементзависимого микролимфоцитотоксического теста (cross-match реакция), а также на платформе Luminex с использованием наборов LIFECODES Donor Specific Antibody (DSA) фирмы Gen-Probe (США).

Результаты и обсуждение

Методом на платформе Luminex донор-специфические антитела выявлены у 5 реципиентов, течение посттрансплантационного периода которых осложнилось развитием реакции отторжения. В 3 случаях определялись антитела к I классу и в 2 случаях ко II классу HLA. Лимфоцитотоксический тест был положительным только у одного реципиента на 5-е сутки после трансплантации почки. Низкая специфичность серологического метода определения ДСА могла быть обусловлена высокой фоновой гибелью клеток из-за их низкой исходной жизнеспособности (более 10%), клетки могли погибнуть во время инкубации в плашке, в результате воздействия токсических компонентов в реагентах или из-за отклонения температурного режима. Метод определения ДСА на платформе Luminex лишен указанных недостатков, так как источником антигена являются не лимфоциты, а их лизат. Набор содержит контрольные частицы, служащие для подтверждения нормальной работы тест-системы и исключающие получение ложноположительных результатов исследований.

Выводы

Таким образом, для определения ДСА в посттрансплантационном периоде мы рекомендуем использовать методы, основанные на использовании x-MAP технологии на платформе Luminex.

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКИЙ СПОСОБ УВЕЛИЧЕНИЯ СРЕДНЕЙ И МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЗА СЧЕТ СНИЖЕНИЯ СКОРОСТИ ВОЗРАСТНОЙ АТРОФИИ ТИМУСА

*Куликов Д.А., Архипова Л.В., Смирнова Г.Н., Куликова П.А.,
Пестрицкая Е.А., Пашин Е.В., Рогаткин Д.А., Машков А.Е., Куликов А.В.*

ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», Пущино

ООО «Медиор», Пущино

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
факультет фундаментальной медицины, Москва

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Известно, что с возрастом происходит необратимая атрофия тимуса. Авторами проведен широкий спектр экспериментальных исследований динамики этого процесса у разных видов млекопитающих. К примеру, у молодых 2,5-месячных крыс Вистар количество тимоцитов в вилочковой железе более чем в 90 раз превышает таковое у стареющих 20-месячных животных. Согласно данным литературы, при этом прогрессивно снижаются синтез и секреция полипептидных гормонов тимуса, таких, как тимозин, тимопоэтин и тимулин. Показано, что некоторые иммуномодуляторы, в частности те же пептидные препараты тимуса, могут восстанавливать компетентность иммунных клеток в стареющем организме и увеличивать продолжительность жизни. Также считается установленным, что снижение эндокринной активности тимуса играет ключевую роль в возрастных дисфункциях иммунной системы, поскольку заместительная терапия введением гормонов способна частично восстановить различные иммунные функции в старости. Связь столь широкого круга ассоциированных с возрастом патологических процессов с дефектами иммунной системы привела к появлению предположения, что старение иммунной системы может ограничивать продолжительность жизни.

Для проверки некоторых из вышеупомянутых положений авторами был разработан способ, позволяющий значительно замедлять необратимую возрастную атрофию тимуса у крыс. Для этого тимус от молодых животных пересаживали в иммунопривилегированные зоны организма – переднюю камеру глаза или в тестикул – стареющих крыс. По результатам длительного эксперимента удалось показать, что применение разработанного авторами способа привело к увеличению на 19% средней и до 21% максимальной продолжительности жизни животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы президиума РАН «Поддержка инноваций и разработок» 2007, 2009, 2011; «Фундаментальные науки медицине» 2012.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ РОГОВИЦЫ МЕТОДОМ ЗАДНЕЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ПОСЛОЙНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ

Малюгин Б.Э., Борзенко С.А., Дроздов И.В.

ФГБУ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»
им. академика С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, Москва

В 2009 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова на базе отделения трансплантации и хирургии роговицы впервые апробирован и одобрен к клиническому применению метод хирургического лечения пациентов с эпителиально-эндотелиальной дистрофией роговицы – задняя автоматизированная послойная кератопластика (ЗАПК). Методика заключается в селективной замене поврежденного эндотелия роговицы реципиента трансплантатом задних слоев роговицы донора, содержащим высокое количество здоровых клеток эндотелия. По сравнению с классически проводимой сквозной кератопластикой при данной патологии методика ЗАПК является патогенетически более обоснованной у пациентов с I–III стадией развития ЭЭД различного генеза (первичная, вторичная, недостаточность эндотелия сквозного трансплантата роговицы).

За период с 2009-го по 2012 г. методом ЗАПК прооперировано 82 пациента (86 глаз). Из них по поводу первичной ЭЭД, сочетанной с катарактой, – 36 пациентов (40 глаз), по поводу вторичной ЭЭД (буллезной кератопатии) – 40 пациентов (40 глаз), по поводу декомпенсации эндотелия сквозного трансплантата роговицы – 6 пациентов (6 глаз). Средний возраст пациентов составил $67,4 \pm 12,4$ года. Дооперационная максимальная острота зрения оценивалась по общепринятой методике и варьировала от правильной светопроекции до 0,2 с коррекцией. Максимальный срок наблюдения составил 3 года. Все операции были выполнены под местной анестезией. Из значимых интраоперационных осложнений следует отметить перфорацию донорской роговицы в 3 случаях и инверсивную фиксацию донорского трансплантата в одном случае, потребовавшую его замены. В раннем послеоперационном периоде у 8 пациентов отмечалось развитие зрачкового блока, потребовавшего раннего выведения части воздуха из передней камеры глаза. Дислокация трансплантата наблюдалась в 7 случаях, что требовало выполнения репозиции и дополнительного введения воздуха трансплантата. Во всех случаях, кроме инверсивной фиксации, наблюдалось прозрачное приживание трансплантата с восстановлением прозрачности роговицы в сроки до 1 года. В 6 случаях на более поздних сроках развилось помутнение трансплантата, связанное с повышенным внутриглазным давлением и хроническим вялотекущим воспалительным процессом в переднем сегменте глаза. У всех пациентов наблюдалась ускоренная зрительная и функциональная реабилитация по сравнению со стандартной сквозной кератопластикой, и, что важно, у пациентов с буллезной (болящей) кератопатией достигнуто полное купирование дооперационной симптоматики. Острота зрения с коррекцией к максимальному сроку наблюдения варьировала от 0,3 до 1,0, среднее $0,58 \pm 0,21$.

Методика селективной замены поврежденного эндотелия роговицы – ЗАПК является безопасной и высокоэффективной в лечении широкого спектра заболеваний роговицы, связанных с декомпенсацией или повреждением клеток эндотелия. В отличие от сквозной кератопластики операция ЗАПК протекает без значительной разгерметизации глазного яблока, что в свою очередь снижает риск развития интра- и послеоперационных осложнений и позволяет сохра-

нить биомеханическую резистентность роговицы реципиента. Уменьшение травматизации и отсутствие послеоперационного индуцированного астигматизма дает возможность ускоренной реабилитации пациентов.

Благодаря значительным преимуществам данного метода и накопленному клиническому опыту в период с 2009-го по 2012 г. доля проведения сквозной кератопластики у группы пациентов с данной патологией сократилась до 3% и используется исключительно в случаях с наличием грубых стромальных изменений роговицы, характерных для поздних стадий развития заболевания.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

Чадаев В.Е., Чуб Н.Н., Демина Л.Г., Ревенко Е.Б.

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

При лечении бесплодия, связанного с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, а также в программах оплодотворения *in vitro* (IVF) после эмбриотрансплантации (ЭТ) пациенткам, как правило, необходимо проводить гормональную поддержку. Однако в 23% случаев у пациенток существуют противопоказания или непереносимость гормонотерапии. Альтернативой тактики лечения в данных случаях может быть аллотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани яичника человека (АКОТ) в амниотической оболочке. АКОТ показала высокую терапевтическую эффективность при лечении посткастрационного, климактерического синдромов, при невынашивании беременности эндокринного генеза (Чадаев В.Е., 1989).

Целью данного исследования было проведение имплантации фрагментов овариальной ткани пациенткам, проходившим лечение бесплодия методом IVF.

Материалом исследования служили фрагменты яичников, полученные у женщин после овариэктомии по поводу фибромиомы матки. Иссеченные из яичников желтые тела ($1 \times 1 \times 5-7$ мм) в асептических условиях помещали в полиэтиленовые ампулы с консервирующим раствором, содержащим 10% полиэтиленоксида-400, герметизировали и замораживали по трехэтапной программе (Грищенко В.И. с соавт. в 1983 г.). Ампулы с образцами доставляли в клинику в жидком азоте и размораживали непосредственно перед операцией в 2 этапа: от -196°C до $-60-70^\circ\text{C}$ путем погружения в спиртовую баню на 5–7 мин, затем на водяной бане при 40°C до образования жидкой фазы. Фрагменты яичника отмывали от криопротектора в растворе Хэнкса с добавлением антибиотиков. Фрагменты желтых тел погружали в амниотическую оболочку и формировали «мешочек» для трансплантации с целью ослабления эффекта отторжения и лизиса. Под местной анестезией производили разрез кожи длиной 4 см слева в подвздошной области, несколько выше надлобковой складки, и формировали «карман» для погружения имплантата (4–5 фрагментов). После имплантации на края кожной раны накладывали швы или скобки Мишеля.

Под наблюдением находилось 7 пациенток после ЭТ и 1 пациентка до проведения IVF, которым с целью гормональной поддержки была произведена аллотрансплантация криоконсервированных желтых тел в амниотической оболочке. Результаты эффективности в программе IVF были сопоставимы с показателями в группе пациенток, получавших гормонотерапию. Пациентка, которой АКОТ осуществляли до проведения программы IVF, родила здоровую девочку.

Таким образом, следует признать, что метод АКОТ может быть успешно использован при ведении пациенток в протоколах IVF и для поддержки лютеиновой фазы при лечении бесплодия. Создание низкотемпературного банка криоконсервированной овариальной ткани, полученной от всесторонне обследованных женщин, позволяет осуществлять долгосрочное хранение, производить тщательный контроль препаратов и имплантировать их в определенный промежуток менструального цикла.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОК ГРАНУЛЕЗЫ И КУМУЛЮСА ЯИЧНИКА ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ КСЕНОИМПЛАНТАЦИИ ОВАРИОЭКТОМИРОВАННЫМ КРЫСАМ

*Чуб Н.Н., Кирошка В.В., Тищенко Ю.О.,
Пиняев В.И., Ревенко Е.Б., Чадаев В.Е.*

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины, Харьков

В мире не снижается интерес к вопросу о возможности использования для трансплантации криоконсервированных целых яичников, их клеток и ткани с целью восстановления гормонального профиля и фертильности у женщин с эндокринопатиями различного генеза, при ремиссии онкологических заболеваний. Использование клеток гранулезы и кумулюса (КГК), полученных из преовуляторных фолликулов яичника человека, стало возможно благодаря развитию метода оплодотворения *in vitro* (IVF). Однако имеется незначительное число исследований, посвященных криоконсервированию КГК и их применению. В связи с этим целью данной работы было изучение морфологических показателей ксеноимплантатов КГК, хранившихся до подсадки при низких и сверхнизких температурах.

Фрагменты КГК получали при проведении программы IVF с письменного согласия пациентов. Фрагменты КГК отмывали от клеток крови и ФЖ, помещали в охлажденный раствор Хэнкса до имплантации животным или криоконсервирования (Грищенко В.И. с соавт., 1987). В работе было использовано 13 самок крыс линии Вистар массой 150–200 г. Имплантацию нативных и криоконсервированных фрагментов КГК размером 4–6 мм² (4–5 шт.) осуществляли под капсулу левой почки по стандартной методике сразу после овариоэктомии (о/э). На 10-е сутки производили извлечение КГК вместе с почкой для гистологического исследования.

В ксенотрансплантатах КГК, хранившихся при гипотермии, наблюдали характерную для данных клеток зернистость цитоплазмы, небольшое овальное ядро. Новообразованные эпителиоподобные элементы, отходя от поверхности имплантата, состояли из мелких клеток, в которых изредка наблюдали митозы. Характерной особенностью имплантатов КГК является образование «псевдофолликулов», однако в криоконсервированных образцах их структура была более плотная. В некоторых препаратах была обнаружена дистрофия графта, характеризующаяся пикнозом ядер, пористостью цитоплазмы, причем более выраженная в криоконсервированных образцах. В области подсадки наблюдали дилатацию сосудов и капилляров, скопление пролиферирующих фибробластов. Отмечена умеренная инфильтрация как стенок сосудов, так и окружающих слоев ткани.

Таким образом, анализируя характер влияния графтов на организм о/э крыс, можно заключить, что после криоконсервирования и гипотермического хранения КГК способны восстанавливаться и функционировать в организме после имплантации. Тот факт, что в некоторых экспериментах не отмечалось полного восстановления криоконсервированных КГК у животных после ксеноимплантации, может свидетельствовать о том, что на репаративные процессы в ткани влияют вещества белковой природы (ростовые факторы, цитокины, регуляторные пептиды), которые могут разрушаться под влиянием низких температур, что требует дальнейших исследований.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

- Абдулхаков С.Р. 298
 Абрамов В.Ю. 52, 77, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 98, 168, 179
 Абрамова Н.Н. 236, 237, 168, 183
 Абугов С.А. 140
 Авдеева А.А. 26, 97
 Авдей Е.Л. 129, 131, 139, 141
 Аветисян Л.Р. 324
 Аврамов П.В. 269, 278, 303, 312, 317
 Агапов И.И. 272
 Адашкин А.В. 270, 276
 Азаренкова О.В. 68
 Айнидинов Д.Р. 89
 Акопов Г.А. 221
 Александров И.В. 64
 Александрова Е.Д. 211
 Александрова И.В. 134
 Алексеева Н.Ю. 332
 Алексеева Р.И. 73
 Ананьев А.Н. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 66
 Андрейцева О.И. 136, 145, 147, 148, 150
 Андриянова А.А. 154, 161, 317
 Андриянова Т.А. 16
 Анисимов Ю.А. 71
 Антонец Н.Г. 305
 Апанасенко Н.В. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88, 98, 99
 Арепьева О.В. 44
 Арефьева Л.И. 324, 328, 330, 331
 Арзуманов С.В. 114
 Артемов Д.В. 260
 Артюхина Л.Ю. 81
 Арутюнян И.В. 293
 Архипова Л.В. 342, 344
 Ахаладзе Д.Г. 114, 157, 160, 170, 171
 Ахтямов Р.Р. 216
 Бабийчук Л.А. 302
 Багненко С.Ф. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49
 Базаев В.В. 95, 107, 262
 Байдун Л.В. 55
 Баканов А.Ю. 174, 243
 Балакирев Э.М. 259
 Балкаров А.Г. 65
 Бандурко Л.Н. 296
 Баранов Е.В. 292
 Баранова Н.В. 286, 289
 Барбухатти К.О. 138, 211
 Бардовский И.А. 26, 54
 Басова В.А. 266
 Баталова С.Г. 70
 Баутин А.Е. 175, 243, 266
 Бахчоян М.Р. 211
 Башев Н.Н. 27
 Белецкая Л.В. 168, 204, 205, 206
 Белобородов К.Ю. 125, 263
 Белова А.Э. 168
 Белокуров Д.А. 225
 Бельских Л.В. 23, 289
 Белянкина Л.В. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88
 Билявская С.Б. 282
 Бин Ю.Г. 185
 Бирюкова Л.С. 105
 Бирюлина Н.Ю. 257, 264
 Блинова М.И. 319
 Бобрынина В.О. 89
 Богданова Н.Б. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88, 98, 99
 Богомолова Н.С. 259
 Богоявленская Т.А. 218
 Боднар Ю.И. 287
 Божок Г.А. 282, 287, 301
 Бокерия Л.А. 216
 Бологов А.А. 55
 Болонкин Л.С. 139
 Большаков Л.В. 259
 Большакова Г.Б. 293
 Большакова С.Г. 70
 Бондаренко Т.П. 282, 301
 Борзенко С.А. 297, 306, 307, 345
 Боровик В.В. 128
 Боровкова Н.В. 295, 315, 343
 Боряев Е.А. 26
 Брусина Е.Б. 329
 Бубенцова Г.Н. 286, 289
 Бувина М.Е. 185
 Бугаев С.А. 122, 123
 Бугров А.В. 157, 159, 161, 201
 Будаев А.В. 165
 Бузулина В.П. 340, 341
 Булгак А.Г. 299
 Бурганова Г.Р. 298
 Бурлуцкий Я.П. 184, 284, 303, 317
 Бурцев В.И. 269
 Бучнев А.С. 269
 Бызов Д.В. 308
 Быков А.Ю. 116, 125, 258
 Быков И.В. 273
 Быковская С.Н. 283
 Вабищевич А.В. 257, 264, 265
 Вавилов А.В. 23, 222, 227
 Вавилов П.А. 222, 223, 227
 Вайханская Т.Г. 178
 Валентюкевич А.В. 250, 251
 Валов А.Л. 55, 89
 Ванюков А.Е. 191
 Васенин С.А. 45, 124
 Василевич И.Б. 285, 292
 Василенко И.А. 260
 Василец В.Н. 309
 Васильев А.В. 306
 Васильев М.Г. 310
 Ватазин А.В. 7, 46, 53, 91, 92, 94, 95, 117, 261, 262, 255, 260, 339
 Великий Д.А. 284, 337
 Ветчинникова О.Н. 59
 Виноградов В.Л. 31, 135
 Вицукаев В.В. 229
 Войлокова Р.Я. 48, 168, 188
 Войтович В.А. 76
 Волк М.В. 285
 Волков С.Н. 44
 Волкова Е.А. 269, 278
 Волкова Е.Н. 317
 Волотовский И.Д. 292
 Волынчик Е.П. 259
 Воробьев В.В. 343
 Воронина И.В. 220
 Воронина О.В. 245
 Вострикова О.Ф. 133
 Габриэлян Н.И. 168, 183, 324, 325, 326, 328, 330, 331, 332
 Гаврилюк В.Б. 342
 Газизов И.М. 298
 Галибин О.В. 319
 Галковский Н.К. 27, 70
 Галлямов Э.А. 41, 42
 Галстян Г.М. 325
 Галян Т.Н. 140
 Гвоздик В.В. 142
 Гендлин Г.Е. 227
 Герасимова О.А. 126, 156
 Гердель Е.В. 44
 Гичкун О.Е. 160, 161, 317
 Гламазда С.В. 217, 226, 236, 237
 Глебова М.В. 291
 Гневашев А.С. 174
 Годков М.А. 145
 Голубицкий В.В. 168, 183, 328
 Голубова Т.С. 58, 69
 Голубцов В.В. 127
 Гольдин М.М. 82, 134
 Гольдштейн Д.В. 293
 Гольц А.М. 168, 176, 179, 183, 184, 186, 195, 205, 206
 Гончаренко С.И. 127
 Горбатов В.Н. 244
 Гордеев М.Л. 174, 215, 243
 Гордеева В.А. 56
 Гордеева Е.В. 211
 Горкун А.А. 317
 Горская Е.М. 324, 331, 332
 Готье С.В. 6, 8, 9, 10, 40, 112, 114, 151, 153, 160, 170, 171, 181, 204, 205, 206, 317, 336
 Гранов Д.А. 18, 128, 266
 Грачева Л.А. 55, 89
 Гребенников В.В. 26
 Григоров Е.В. 116, 125, 258
 Григоров С.П. 138
 Груздева О.А. 325
 Грязнов К.А. 125, 263
 Губарев К.К. 19, 20, 21, 22, 23, 339
 Гулимова С.Ю. 117
 Гулшанова С.Ф. 110
 Гуляев В.А. 31, 143, 295
 Гумерова А.А. 298
 Дабасамбуева Б.В. 16
 Давыденко М.Н. 138, 152
 Данилов А.А. 274
 Данильченко О.П. 97
 Данилюк П.И. 127
 Даценко С.В. 175
 Дашинимаев Э.Б. 306
 Деев Р.В. 303
 Деменкова И.И. 69
 Демина Л.Г. 347
 Демура Т.А. 317
 Денисов В.К. 29, 58, 69
 Дерягин М.Н. 244
 Джаграев К.Р. 120, 132, 133, 147
 Джалодян С.Р. 127
 Дзидзава И.И. 122, 123
 Дзядзько А.М. 50, 129, 131, 139
 Дмитренко Г.Д. 44
 Дмитриев И.В. 65
 Дозоров К.Н. 270, 273, 275, 276
 Долгин В.А. 149
 Долгов В.В. 160
 Долголикова А.А. 74
 Домбровский Д.Б. 288
 Донова Л.В. 136
 Доронин Д.В. 214, 244
 Доронина Н.В. 295, 343

- Достиев А.Р. 110
Дриаев В.Т. 120
Дробышев А.А. 269
Дроздов И.В. 345
Дроздова Н.Е. 334
Дроздова О.М. 329
Дубров В.И. 43
Дудецкая Г.В. 282
Дурлештер В.М. 127
Дыдыкин С.С. 218
Дюбайло Ю.В. 312
Евлюхин Д.В. 269
Евсеев А.К. 82, 134
Егоров А.П. 321
Ежикеев С.А. 28
Екимова Л.П. 156
Еремеева О.А. 245, 252, 254
Ерешкина И.В. 70
Ермаков П.И. 175
Ермакова И.П. 340, 341
Ермакова Л.П. 181, 185, 220, 278, 291
Ермоленко А.Е. 189
Ерофеев О.О. 333
Ефимкин А.С. 41, 42
Ефимов А.Е. 272
Жданов А.В. 277
Жеребцов Ф.К. 18, 126, 128, 156
Жуйко Е.Н. 299
Журавель С.В. 136, 137, 147, 148
Журавлева А.В. 219
Заболотских И.Б. 127
Завгородний В.Н. 229
Загайнов В.Е. 45, 124
Загородникова Н.В. 71
Заико В.М. 312
Зайденов В.А. 205, 206
Зайцев Ю.В. 139, 141
Зайцева Л.В. 101
Закирьянов А.Р. 183
Запольская Е.М. 288
Захаревич В.М. 168, 176, 179, 181, 183, 184, 186, 188, 189, 195, 205, 206, 252
Захаревич Н.Ю. 168, 179, 195
Захаров В.В. 29, 69
Захарова Н.Б. 56
Захарова О.В. 29, 69
Зверев Д.А. 174
Зенин В.В. 300
Зипунников В.П. 64
Зубов П.М. 302
Зубова О.Л. 302
Зуглова Е.А. 73
Зулькарнаев А.Б. 53, 91, 92, 93, 94, 95, 107, 255, 260, 261, 262
Зыбин Д.И. 229
Зяблицкая Е.М. 116, 125, 258
Иванов А.С. 217, 226, 236, 237
Иванов И.М. 284
Иванова А.А. 319
Игнатова Н.В. 277, 326
Илжанов М.И. 62
Ильин Д.А. 246
Ильин Д.С. 245
Ильинский В.А. 245, 246
Ильинский И.М. 168, 179, 183, 189, 201, 205, 206, 208, 317
Ингель И.Э. 296
Исмоилов С.С. 110
Иткин Г.П. 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 278, 279
Йылмаз Т.С. 298
Каабак М.М. 259
Казаков Э.Н. 168, 176, 179, 181, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 195, 197, 199, 203, 205, 207, 208, 328
Калачик О.В. 43, 72, 74, 76
Калужина Н.Н. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88, 98
Калянин С.А. 268
Камалов Ю.Р. 140
Каминская Е.В. 300
Кандидова И.Е. 73, 153
Кантария Р.О. 53, 63, 92, 260
Капишников А.В. 75
Каражас Н.В. 117
Карандашова И.В. 149
Караськов А.М. 214
Кардаш О.Ф. 299
Карпенко И.Г. 221
Карпова Т.И. 325
Карпова Я.Д. 282, 301
Катин М.Л. 50
Кашкин Д.П. 122, 123
Квачева З.Б. 305
Келигова А.А. 140
Кижватова Н.В. 211
Киласев Н.Б. 277, 326
Ким И.Г. 81, 102, 140
Киргизов К.И. 283
Кировский Л.В. 32, 139, 141
Кирошка В.В. 348
Кирсанова Л.А. 286, 289, 316
Киселев В.В. 135
Киселева Е.А. 264, 265
Киясов А.П. 298
Климушева Н.Ф. 33, 108
Коваленко А.Л. 138
Ковшун Е.В. 307
Козина О.А. 101
Козинда З.Ю. 333
Колиашвили Т.К. 340, 341
Колоскова Н.Н. 216
Колосов А.Н. 263
Колсанов А.В. 26, 54, 75, 97
Колядко М.Г. 231
Комаров М.П. 288
Комах Ю.А. 297, 307
Коноплянников А.Г. 296
Конюшко О.И. 295, 315
Коригодский А.Р. 312
Кормер А.Я. 168, 176, 179, 181, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191, 195, 197, 199, 201, 202, 203, 205, 206, 207, 208
Корнилов М.Н. 41, 42, 142, 331, 340, 341
Корнилов Н.Г. 28, 101
Коробейникова М.А. 258
Королев А.Ю. 60
Коротков С.В. 131, 139
Корочанская Н.В. 127
Корсунский И.А. 283
Космачева Е.Д. 211
Котив Б.Н. 122, 123
Котина Е.Д. 191, 232
Кохно В.Н. 263
Кравцова В.В. 300
Кравченко Н.Ф. 153
Красавченко К.С. 24, 25, 96
Краснов К.А. 165
Крачак Д.И. 231
Крашенинников М.Е. 284, 303, 312, 317
Крашенинникова А.В. 309
Кривой И.И. 300
Крстич М. 19, 20, 21, 22, 23, 24, 47, 59, 63, 91, 93, 94, 95, 96, 106, 107, 255, 261, 262, 339
Круберг Л.К. 211
Кугунева Н.А. 173, 246, 252
Кугушев А.Ю. 55, 89
Кудинов В.Л. 269
Кудрявцева Е.Н. 24, 25, 96
Кузин С.Н. 25, 96
Кузьмин Г.С. 268
Кузьмичев В.А. 218
Кукош В.М. 124
Кулибаба С.А. 59
Куликов А.В. 342, 344
Куликов Д.А. 342, 344
Куликова П.А. 342, 344
Кунцевич Н.В. 114, 163, 171, 193, 202
Куприянова А.Г. 40, 168, 179, 181, 188, 191, 201, 204, 205, 206, 208
Курабекова Р.М. 154, 161, 201
Куренкова Л.Г. 81
Куриная В.П. 44
Лабанок Е.С. 299
Лавренев П.Г. 252, 254
Лавринюк Р.П. 32
Лазарева К.Е. 71
Ларионова С.Н. 57, 75
Лашенкова Е.В. 125
Лебедева А.В. 217, 226, 236, 237
Легач Е.И. 282, 287, 301
Лекишвили М.В. 310
Лепехина Л.А. 296
Лимарева Л.В. 26, 97
Липатов К.С. 45
Лищенко А.Н. 138, 152
Лобанок Е.С. 285, 292, 305
Лобачева Г.В. 216
Логинов И.В. 17, 34, 36, 37, 38, 49, 66
Лопандина С.К. 333
Лопота А.В. 34
Лосев И.И. 26
Лотов А.Н. 142
Лотышев А.А. 248, 254
Луговская С.А. 154
Луговский М.К. 237
Лукьянова Е.Г. 55
Лурье Ю.Э. 157, 159
Лысенкова Н.В. 24
Льондуп А.В. 303, 317
Люпина Ю.В. 282, 301
Ляшенко Т.Д. 290
Мавлонов Ф.Б. 110
Магомедов К.М. 120, 132, 133
Мазурин В.С. 218
Майстренко Д.Н. 128
Макаренко А.В. 127
Макаров А.В. 293
Макарова Л.В. 160, 202, 203
Малахов А.Г. 41, 42, 68
Малая Е.Я. 174, 215, 243
Малиновская В.В. 327
Маломуж О.И. 151, 153
Мальгичев В.А. 271, 272
Малюгин Б.Э. 297, 307, 345
Марков П.В. 127
Мартынов В.Н. 56, 60
Матвеев Г.П. 264, 265
Матвеев Ю.Г. 168

- Матюрин К.С. 156
Махалин М.В. 216
Мацуленко Е.Н. 52, 79, 85, 86, 87, 88
Машков А.Е. 342, 344
Медведев В.Л. 44
Мелюкова Ю.Ф. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88
Мерзляков В.Ю. 216
Мешкова В.В. 245
Мешерин С.С. 14, 284
Милосердов И.А. 62
Миндубаев Э.А. 274
Минина М.Г. 15, 16, 135
Минов А.Ф. 50, 129, 131, 139
Миронков Б.Л. 168, 176, 179, 187, 191, 195, 199, 201, 203, 207, 208, 226, 236, 237
Миронов А.А. 26
Митрофанова Л.Б. 174
Михайличенко Т.Г. 126
Михайлов А.П. 243
Михайлов В.М. 300
Михайлов И.В. 44
Михайлова И.П. 308
Мицук Я.Г. 58
Мищенко Е.В. 121
Мнацаканян Д.С. 154, 159, 163, 340, 341
Можейко Н.П. 168, 179, 183, 189, 205, 206, 219, 317
Моисеева О.М. 175
Мойсюк Я.Г. 7, 40, 41, 42, 52, 62, 68, 73, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88, 142, 153, 331
Молчанова Е.А. 55, 89
Морева Т.В. 333
Мороз З.И. 297
Морозов Б.Н. 40
Морозова В.В. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87
Мошков А.С. 248
Мошков М.Е. 188, 189, 191
Муминов И.И. 181, 184, 188
Мурашов Н.С. 326
Мурсалимова А.И. 227
Муртазалиева М.С. 124
Мурушиди М.Ю. 26
Мухин В.Е. 283
Надери Ю.Н. 74
Назаров Б.И. 110
Наймушин А.В. 174, 215, 243
Наумова Е.В. 148, 188
Невзоров А.М. 268, 271, 272
Невзоров В.А. 271
Невмержицкий В.И. 120, 132
Недзьведь М.К. 292
Низамова Р.С. 26
Никитина М.В. 338
Николаев А.В. 218
Николаев Г.В. 174, 175, 215, 243
Никоненко А.С. 102
Никоненко Т.Н. 102
Никулина В.П. 145, 148
Новожилова М.В. 56
Новоселецкий В.Н. 84
Новрузбеков М.С. 120, 132, 133, 135, 143
Носов С.В. 109
Оганова Е.Г. 74
Одинаев О.М. 110
Одинцова А.Х. 298
Олефиренко Г.А. 163, 193, 197, 202, 208
Олисов О.Д. 132, 143
Онищенко Н.А. 69, 284, 297, 303, 312, 307, 317
Орлова О.В. 168, 187, 193, 197, 199, 201, 202, 203, 207
Осовских В.В. 266
Островский Ю.П. 178, 231
Остроумов Е.Н. 168, 179, 188, 189, 191, 195, 232
Очкурено А.А. 310
Павлюк А.Л. 28
Палиенко А.В. 91
Паляница С.С. 288
Парфенова А.С. 52, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 88
Паскарь Н.С. 215
Пасов А.С. 53
Пасов С.А. 47
Пашнин Е.В. 344
Перлин Д.В. 64
Перова Н.В. 313, 314, 317
Пестрицкая Е.А. 342, 344
Петраков К.В. 317, 328
Петровский А.Н. 138
Петросян Э.К. 89
Пец В.А. 151
Пикирения И.И. 144
Пиминова Т.А. 27, 70
Пинаев Г.П. 319
Пинчук А.В. 65, 71, 82, 285, 343
Пиняев В.И. 348
Пискун А.Б. 139, 141
Питкин М.Р. 319
Плотникова О.А. 73
Погребниченко И.В. 14, 23, 168, 289
Подгаевская Т.А. 333
Пожарова О.В. 343
Позднякова О.А. 211
Полешко А.Г. 285
Полозов А.Б. 56, 60
Полторак Е.А. 109
Поляков Р.С. 140
Поляченко Ю.В. 288
Пономарев И.Н. 295, 315
Пономарева А.С. 316
Попов А.Ю. 138, 152
Попов П.В. 138
Попова Л.К. 52, 79, 85, 86, 87, 88
Попова С.И. 26, 97
Попцов В.Н. 168, 170, 171, 173, 176, 179, 181, 183, 184, 186, 189, 195, 205, 220, 240, 242, 245, 246, 248, 252, 254, 256, 269
Порханов В.А. 138
Поршенников И.А. 116, 125, 263
Поспелова С.И. 12
Потапенко И.Д. 170, 248, 252, 254
Потокин И.Л. 319
Пристанкова Е.А. 283
Приходько Д.А. 342
Прокопенко Е.И. 46, 94, 117, 262
Прокудин А.В. 31
Пронченко И.А. 340, 341
Пулин А.А. 317
Пулькова Н.В. 40
Пушкова И.А. 286, 289
Пчельников В.В. 245, 246
Райкина Е.А. 89
Рамазина Н.Ю. 101
Расулов Ф.С. 284, 312
Рафф С.А. 211
Рахматуллин Р.Р. 313
Рачок Л.В. 231
Ревенко Е.Б. 347, 348
Резник А.О. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 66
Резник О.Н. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 66
Рехтина И.Г. 105
Ржевская О.Н. 71
Рогаткин Д.А. 344
Родионов А.С. 217
Родионова Т.Ю. 256
Роженков А.С. 133
Ролик О.И. 297
Романова Н.Г. 332
Романова Ю.М. 332
Романович А.В. 294
Россоловский А.Н. 56, 60
Рошаль А.Д. 320
Рубан Е.Э. 70
Рубинчик В.Е. 174, 215, 243
Руммо О.О. 32, 43, 50, 129, 131, 139, 141, 144
Румянцев А.Л. 55, 89
Русанова Е.В. 91, 117
Рябинин В.Е. 321
Рябова Е.Н. 124
Рябоштанова Е.И. 133, 168, 219
Рядовой И.Г. 191
Рязанцев В.В. 302
Сабурина И.Н. 297, 317
Савостьянова О.А. 234
Савченко А.В. 141
Савченко О.Н. 319
Сазонова Ю.В. 174, 175, 215
Саид Т.Ф. 223
Сайтгареев Р.Ш. 168, 170, 176, 179, 181, 183, 184, 186, 188, 189, 195, 205, 206, 229
Сайдулаев Д.А. 62
Саймухиддинов М.М. 110
Салиенко А.А. 134, 137, 149, 150
Сальмайер А.А. 27, 70
Салютин Р.В. 288
Сандомирский Б.П. 308, 320
Сантоцкий Е.О. 129, 131, 139
Сахаб Хайдар А. 292
Сацюк О.В. 236
Севанькаева Л.Е. 296
Севастьянов В.И. 309, 316, 317
Селищев С.В. 268, 274
Селюн Ю.А. 231, 250, 251
Семенов А.В. 140
Семеновский М.Л. 221, 223, 225
Семенов И.В. 121
Сенченко О.Р. 328
Серебряков И.Ю. 33, 108
Серигова С.Н. 127
Сидоренко И.В. 178, 231, 305
Симанков Д.С. 234
Синкин М.В. 13
Синьков С.В. 127
Синютин А.А. 63
Скалецкая Г.Н. 289
Скалецкий Н.Н. 286, 289, 316
Скворцов А.Е. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 66
Скоробогатова Е.В. 283
Слободин Ю.В. 43, 129, 131, 139, 141
Слободяник А.В. 123
Слободяник В.В. 185, 229, 232
Смирнова Г.Н. 342, 344
Смоляков А.А. 46
Смородский А.В. 122, 123
Соколов М.Ф. 288
Соколова А.В. 300

- Соловьева И.В. 314
Сорокин Б.А. 82
Сорокина Э.А. 124
Сохарев А.С. 165
Сохов Р.А. 46
Спирина Е.А. 170, 171, 240, 242, 245, 246, 248, 256
Ставринуна Т.Ф. 69
Стаханова Е.А. 207
Степанов В.А. 117
Степанов С.С. 174, 215
Степанова А.А. 301
Столяревич Е.С. 55, 81, 102
Сторожев Р.В. 65
Сторожева М.В. 315
Стреляев А.И. 44
Стулин И.Д. 13
Стэцюра И.С. 334
Судаков Н.П. 28
Сукач А.Н. 290
Супрун В.И. 321
Сургученко В.А. 316
Сусков С.И. 181, 185, 220, 278, 291, 307
Сускова В.С. 181, 185, 220, 278, 291
Суслов Д.Н. 319
Сухих Г.Т. 153
Сухова И.В. 174, 215
Сушков А.И. 40, 62
Сысоев А.А. 269, 271
Сюткин В.Е. 147, 148, 149, 150
Талызин А.М. 137
Таранов В.А. 151
Тартаковский И.С. 325
Татиевская З.В. 185
Терехов В.И. 299
Тертычный А.С. 133
Тимонина 300
Титова М.А. 298
Тищенко Ю.О. 348
Толпекин В.Е. 277, 326
Томилина Н.А. 81, 102
Тонаева Х.Д. 307
Тонкошкурова В.В. 232
Торгашин А.А. 310
Траилин А.В. 104
Третьяк С.И. 292, 294
Трунилин Н.К. 27
Трухманов С.Б. 279
Тутин А.П. 17, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 66
Ульянкина И.В. 17, 34, 36, 37, 38, 49, 66
Уренков С.Б. 47
Усова О.А. 127
Успенский В.Е.
Устиченко В.Д. 282
Ухренков С.Г. 170, 245, 248, 254
Ушакова И.А. 257, 264, 265
Файзуллаев А.Х. 110
Фатхудинов Т.Х. 293
Федорук А.М. 131, 139, 141
Федотов П.А. 175
Федюнин А.А. 23
Филатов И.А. 268, 270, 276
Филин А.В. 140
Фильков А.П. 27, 70
Филюшкин Ю.Н. 342
Финин В.С. 76
Фокин С.В. 151
Фомина Н.К. 296
Фоминых Н.М. 47
Халилулин Т.А. 168, 176, 179, 183, 184, 186, 187, 195, 197, 199, 201, 203, 207, 209
Харитонов Б.И. 26, 54
Харламова А.Н. 294
Харьков Д.П. 139
Хаустов А.И. 271
Хизроев Х.М. 151, 157
Ховрин В.В. 140
Хомяков С.М. 6, 8, 9, 10
Хоробрых В.В. 48
Хотько Д.Н. 56, 60
Хрыщанович В.Я. 294
Хубутия М.Ш. 31, 65, 82, 133, 134, 135, 136, 137, 143, 148, 295, 315, 343
Худошин А.К. 309
Цедик Л.В. 305
Цирульникова И.Е. 159, 161
Цирульникова О.М. 9, 151, 153, 154, 157, 159, 160, 161, 163
Цыганова М.Г. 296
Чадаев В.Е. 347, 348
Чачикян Л.Р. 185
Чекан В.Л. 305
Чеклецова Е.В. 151
Чернуха М.Ю. 324
Чернышева Е.М. 126
Чернявский А.М. 214, 244
Честухин В.В. 168, 176, 179, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 208
Чжао А.В. 134, 145, 147, 150
Чиж Н.А. 308, 320
Чичкин И.С. 41, 42
Чуб Н.Н. 347, 348
Чугунов А.О. 133, 134, 136, 137, 148
Чуланов В.П. 149
Шаблий В.А. 288
Шагидулин М.Ю. 269, 278, 303, 317, 336
Шагинян И.А. 324
Шарафетдинов Х.Х. 73
Шарипов Ш.З. 144
Шарова Н.П. 282, 301
Шаршаткин А.В. 40, 41, 42, 62
Шаталов К.В. 216
Шашкин И.Н. 271
Швед М.В. 72
Швец Н.А. 219
Шевцов М.А. 319
Шевченко А.О. 193, 197
Шевченко М.В. 290
Шевченко О.П. 114, 154, 157, 159, 160, 161, 163, 168, 171, 187, 193, 197, 199, 201, 202, 203, 207, 208, 337, 338
Шемакин С.Ю. 7, 168, 215
Шестакова Л.Г. 231
Шестюк А.М. 32
Шимотюк А.В. 27
Шипунова А.В. 306
Шканд Т.В. 320
Шмарина Н.В. 65
Шмерко Н.П. 160, 163, 168, 317, 340, 341
Шмыров В.А. 191, 232
Шорохов Е.С. 26
Шохина Е.Г. 268, 269, 272, 276, 278
Шраер Т.И. 27, 70
Шугай С.В. 315
Шумаков Д.В. 168, 170, 171, 176, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 195, 205, 220, 229, 232, 277
Шумовец В.В. 231
Шутко А.Н. 156
Щерба А.Е. 129, 131, 139, 141, 144
Щербакова Е.О. 46, 117
Щербачева Л.В. 330
Юдина О.А. 178
Юдинцева Н.М. 319
Южаков В.В. 296
Юнес Н.Н. 32
Юрасова Ю.Б. 310
Юрлевич Д.И. 139, 141
Юшина Е.Г. 116, 258
Яковец Н.М. 139
Яковлева Н.Д. 296
Янковой А.Г. 63, 106, 117
Яремин Б.И. 26
Ярошенко Е.Б. 340, 341
Яруллина Г.К. 82

Подписано к печати 3.09.12. Формат бумаги 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. листов 45. 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 ОАО «ТОТ» Ржевская типография.
г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91. Заказ