

*На правах рукописи*



**АХМАДЗАЙ РАХМАТУЛЛАХ ЛАЛ МУХАММАД**

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

21 НОЯ 2018



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

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук

Захаревич Вячеслав Мефодьевич

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

**Барбухатти Кирилл Олегович** - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кардиохирургическим отделением №2 ГБУЗ «Научно исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края

**Климушева Наталья Федоровна** – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» декабря 2018 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте: <http://www.transpl.ru>

Автореферат разослан: «14» *ноября* 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.055.01  
кандидат ветеринарных наук



Волкова Елена Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Оптимизация отдаленных результатов и улучшение функциональных показателей качества жизни является приоритетным направлением в трансплантологии. За последние годы наметилась тенденция к увеличению числа трансплантационных центров в России, растет число выполняемых трансплантаций. Все больше пациентов со сроками наблюдения, превышающими 5-7 лет после операции, наблюдаются в настоящее время. Важным является не только продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем, но и ее качество, которое, вероятно, напрямую зависит от эффективности работы трансплантата и развития патологии посттрансплантационного периода: эпизодов острого клеточного и антителообусловленного отторжения, развития васкулопатии и других факторов [Готье С.В., 2017; Готье С.В., 2014;].

Общепринятыми критериями оценки эффективности лечения являются результаты инструментальных методов исследований, прежде всего эхокардиографии, позволяющие оценить функциональное состояние сердечного трансплантата – систолическую и диастолическую функцию миокарда, эффективность работы клапанного аппарата и другие параметры, однако они в полной мере не отражают самочувствия пациента, особенности его физического и эмоционального функционирования в обычной повседневной жизни, способность трудиться [Шевченко А.О., 2014].

Методы оценки качества жизни, применяемые в пред- и посттрансплантационном периодах могут стать дополнительным критерием, отражающим эффективность трансплантации сердца как стратегического подхода в лечении пациентов с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности.

В литературе описаны различные методики определения качества жизни, а выбор конкретного метода, как правило, остается за группой исследователей [Almenar L.,2010; Almenar L.,2011; Scientific registry of transplant recipients. National Report: Heart Summary, 2011].

К настоящему времени изучение качества жизни приобретает новую ценность, становясь важным инструментом оценки результатов операции, уровня последующей реабилитации и эффективности посттрансплантационной терапии.

### Цель исследования:

Определить факторы, влияющие на повышение качества жизни реципиентов донорского сердца.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить качество жизни и функциональный статус реципиентов донорского сердца до трансплантации сердца, в раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах.
2. Выявить предтрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца.
3. Определить посттрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца.
4. Определить роль трансплантации сердца в лечении пациентов с застойной сердечной недостаточностью как метода восстановления качества жизни.

### **Научная новизна**

Исследование является первым в РФ и основывается на анализе самой значительной по количеству популяции пациентов с трансплантированным сердцем. В основе работы лежит сравнительный анализ показателей качества жизни и функциональной активности значительной и достаточной по репрезентативности выборки - 150 реципиентов сердца. Результаты исследования и выводы, сформулированные на их основе являются уникальными для российской кардиотрансплантологической практики. Продемонстрирована высокая эффективность трансплантации сердца как хирургической стратегии лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью в аспекте достижения высоких показателей качества жизни. Выявлены прогностические критерии улучшения показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца.

### **Практическая и теоретическая значимость**

Представлена высокая эффективность трансплантации сердца как хирургической стратегии лечения пациентов с критической сердечной недостаточностью, обеспечивающей высокий уровень качества жизни реципиентов сердца, сохраняющийся на протяжении всего периода наблюдения. Выявлены прогностические критерии улучшения показателей качества жизни реципиентов пересаженного сердца. Представлена эффективность трансплантации сердца в аспекте достижения социализации и возвращения пациентов к трудовой деятельности. В работе показано, что исследование показателей качества жизни на различных этапах лечения, наряду с рутинными методами клинического и инструментального обследования пациентов и оценки функции трансплантата, также является эффективным инструментом оценки

интегрального результата проводимого лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Качество жизни пациентов после трансплантации сердца существенно превосходит предоперационные показатели и сохраняется на высоком уровне в течение всего периода наблюдения.

2. Наилучшие показатели физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни могут быть достигнуты в возрастной группе реципиентов от 18 до 34 лет.

3. Применение механической поддержки кровообращения до трансплантации сердца приводит к снижению физических компонентов качества жизни только в ранние сроки после ТС. Годичные показатели качества жизни реципиентов сердца после применения механической поддержки кровообращения не отличаются от аналогичных показателей общей группы реципиентов.

4. Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения в послеоперационном периоде не оказывают значимого влияния на физические и психоэмоциональные компоненты качества жизни.

5. Трансплантация сердца является эффективным методом восстановления качества жизни и трудоспособности пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

### **Материалы и методы**

Для решения поставленных задач в исследование включено 150 пациентов, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009г. по март 2018г.

### **Степень достоверности результатов и апробация работы**

Достоверность результатов определяется объемом проведенных исследований (150 пациентов, перенесших трансплантацию сердца) с использованием современных инструментальных методов и методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках государственных заданий Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка биотехнологических, биомедицинских и клинических подходов к повышению эффективности трансплантации сердца» (2015-2017гг.). Апробация

работы проведена 05.07.2018 г. на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных подразделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 17-19 сентября 2018 г.)

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используются в кардиологическом и кардиохирургическом отделении № 3 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в учебном процессе на кафедре Трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в лечебном процессе ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» и ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г.Уфа, респ. Башкортостан.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования; самостоятельно осуществлял сбор материала для исследования, принимал участие в операциях трансплантации сердца обследованным пациентам. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведено анкетирование реципиентов, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов.

### **Публикации**

По материалам исследования опубликованы 3 научные статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 118 источников, в том числе 4 на русском и 114 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 9 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 150 пациентов, с застойной сердечной недостаточностью, обследованных на этапе подготовки к оперативному вмешательству и в разные сроки после трансплантации сердца. Все пациенты были обследованы и прооперированы в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с января 2009г. по март 2018г. Показаниями к выполнению трансплантации сердца являлось развитие терминальной стадии хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к медикаментозной терапии, а также невозможность проведения каких-либо реконструктивных оперативных вмешательств на собственном сердце. Выраженные клинические проявления сердечной недостаточности, в виде одышки, гипотонии, нарушений ритма сердца, отеков, асцита, анасарки или др. в той или иной степени присутствовали у всех пациентов до оперативного вмешательства.

Средний возраст реципиентов сердца составил  $48,76 \pm 11,20$  лет (от 19 до 74 лет), мужчин было 132 (88,00%), женщин – 18 (12,00%). Все пациенты имели застойную сердечную недостаточность III-IV функционального класса NYHA, рефрактерную к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 109 (72,67%) случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 41 (27,33%) - постинфарктная систолическая дисфункция левого желудочка. Все операции трансплантации сердца проводились в условиях искусственного кровообращения по двум основным методикам: бикавальная и биатриальная. Выбор методики оперативного вмешательства осуществлялся интраоперационно, непосредственно оперирующим хирургом. Методика оперативного вмешательства заключается в следующем: в обоих случаях изначально накладывался анастомоз между левым предсердием реципиента и донорского сердца, затем между верхней и нижней полыми венами реципиента и донора при выполнении бикавальной трансплантации сердца или между правыми предсердиями реципиента и донора при биатриальной, далее, в обоих случаях, последовательно накладывались анастомозы между аортами и легочными артериями реципиента и донора. Для консервации донорского сердца во всех случаях использовался охлажденный кардиоплегический раствор Custodiol (Dr.F.KOHLER CHEMIE, GmbH (Германия)) в количестве 3000 мл, вводимый антеградно в аорту донорского сердца в процессе его эксплантации. Забор сердца проводился дистанционно. Время ишемии трансплантата (от момента наложения зажима на аорту донора до снятия зажима с аорты по окончании основного этапа операции у реципиента) во всех случаях не превышало 6 часов. Продолжительность

наблюдения пациентов составила от 1 до 171 месяцев, начиная с момента выполнения трансплантации сердца и до окончания наблюдения за пациентом.

### Методы исследования

Все пациенты проходили госпитальный этап лечения по программе обследования реципиентов на трансплантацию сердца, включавший в себя инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Неинвазивные методы диагностики включали исследования: электрокардиография в 12 отведениях (аппараты «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия)), эхокардиография (проводили на аппаратах «VIVID 9» фирмы «GE» (США)). Обследование включало выполнение двухмерной Эхо-КГ для определения объемных характеристик левого желудочка по формуле «площадь–длина» (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) с вычислением ФИ ЛЖ (отделение ультразвуковой и функциональной диагностики – зав. к.м.н. Тюняева И.Ю.). Проводились расширенные лабораторные методы обследования: общий анализ мочи, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, исследование крови на инфекции (ВИЧ, Гепатиты В и С, сифилис, вирусы герпес группы, цитомегаловирус), группа крови и антигены HLA, развернутая коагулограмма (АЧТВ, фибриноген), гормоны щитовидной железы, развернутый биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, общий, прямой и непрямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза), КЩС, электролиты.

В послеоперационном периоде всем без исключения пациентам выполнялась эндомикардиальная биопсия (ЭМБ). Сроки проведения биопсии определялись индивидуально, первая биопсия проводилась в сроки от 4 до 10 суток после ТС, при необходимости, повторно на 14-20 сутки после ТС. В последующем проводился контроль ЭМБ при плановом клинико-лабораторном обследовании (как правило, ежегодно) или по наличию показаний. Диагностику острого клеточного отторжения производили на основании гистологического исследования образцов эндомикардиальных биоптатов. Степень клеточного отторжения трансплантированного сердца оценивали как по рекомендованной классификации ISHLT-WF 2004 года (International Society for Heart and Lung Transplantation – working formulation, 2004), так и по используемой ранее Стенфордской классификации, принятой в 1990 году (ISHLT-WF, 1990). Иммуногистохимическое исследование эндомикардиального биоптата осуществляли с оценкой фиксации основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) и C4d-фрагментов комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах; результаты оценивали с учетом рекомендаций международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) 2005 года (в отделении клинической патологии – зав. к.м.н. Можейко Н.П.).

Всем пациентам, одновременно с проведением эндомиокардиальной биопсии, ежегодно или чаще, при наличии показаний, проводилось коронароангиографическое исследование (отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и хирургического лечения – зав. д.м.н., профессор Миронков Б.Л.). Коронарографическое исследование проводили по методике M. Judkins, на аппаратах Axiom Artis (Siemens, Германия) и ALLURA XPER (Phillips, Нидерланды). При верификации наличия стенозов коронарных артерий оценивалась локализация поражения и степень сужения в каждой из ветвей коронарных артерий. На этапах пред и постоперационного амбулаторного или госпитального обследования проводился тест с 6-минутной ходьбой. С его помощью оценивали толерантность к физической нагрузке, отмечали дистанцию в метрах, пройденную пациентом в течение 6 минут. Класс сердечной недостаточности оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Основным методом оценки качества жизни был признан опросник качества жизни «SF-36» (Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form heart surgery), который является наиболее распространённым в мире методом оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией. Он включает в себя 8 основных категорий, в полной мере отражающих физические и психоэмоциональные критерии качества жизни.

1. Физическое функционирование. Отражает самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок. Показатель демонстрирует объем повседневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья: чем он выше, тем большую физическую нагрузку, по мнению исследуемого, он может выполнить. Низкие показатели свидетельствуют о том, что физическая активность значительно ограничена состоянием здоровья.

2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием. Отражает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной, повседневной деятельности. Чем выше показатель, тем меньше проблемы со здоровьем ограничивают их повседневную деятельность. Низкие показатели указывают на то, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием здоровья.

3. Болевой порог. Характеризуется интенсивностью испытываемых пациентом болевых ощущений и их влиянием на способность осуществлять повседневную деятельность, включая работу по дому. Низкие значения говорят о более выраженных болевых ощущениях, ограничивающих активность пациента.

4. Общее состояние здоровья. Показатель отражает оценку больным своего самочувствия в данный момент времени и дальнейшие перспективы его улучшения

или ухудшения и сопротивляемость болезни: чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья пациента.

5. Психическое здоровье отражает настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций: чем выше показатель, тем больше времени пациенты чувствуют себя спокойными, умиротворенными. Низкие показатели свидетельствовали о наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии.

6. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.д.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

7. Показатель социального функционирования. Характеризуется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

8. Жизненная активность. Пациент может охарактеризовать себя «полным сил и энергии» или же, напротив, «обессиленным». Чем ниже значение показателя, тем ниже жизненная активность пациента.

Опросник качества жизни позволяет получить результаты по каждому из разделов в значениях от 0 до 100 баллов, при этом наиболее высокий балл указывает на высокий уровень качества жизни.

Оценка качества жизни проводилась на этапах предоперационного обследования, в ранние и отдаленные сроки после трансплантации сердца.

### **Статистическая обработка полученных результатов**

Данные исследования анализировались методами параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ Microsoft Excel (2016) и Statistica 13.3 (StatSoft). Приведены средние арифметические величины показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность различий оценивали критериями для непараметрических переменных: критерий Уилкоксона для парных сравнений зависимых переменных и Манна-Уитни для сравнения независимых переменных. Выживаемость оценивали с помощью построения кривых Каплана-Мейера (оценка достоверности различий на основании критерия Гехана-Уилкоксона). Для анализа качественных признаков – критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реципиентами пересаженного сердца являлись пациенты с выраженными проявлениями застойной сердечной недостаточности, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, застойными явлениями по большому и малому кругам кровообращения. Тяжесть проявлений застойной сердечной недостаточности требовала на фоне продолжения стандартной медикаментозной терапии применения длительной инотропной поддержки (допамин или добутамин в индивидуально подобранных дозировках) у 20 (13,33 %) пациентов, у 32 (21,33%) потребовалось применение систем механической поддержки кровообращения (UNOS 1A). Клинические проявления застойной сердечной недостаточности реципиентов на этапе ожидания донорского сердца были обусловлены выраженным снижением показателей насосной функции сердца (фракция изгнания ЛЖ составила  $26,13 \pm 11,21\%$ ), выраженной дилатацией полостей сердца (конечно-диастолический объем ЛЖ в среднем составил  $213,13 \pm 49,50$  мл), повышенным давлением в легочной артерии (расчетное давление в легочной артерии (ДЛА) составило  $45,13 \pm 23,68$  мм.рт.ст.), что соответствовало показателям легочной гипертензии 1-2 степени.

Показатели качества жизни реципиентов оценены до оперативного вмешательства. Как физические, так и психоэмоциональные компоненты качества жизни характеризовались крайне низкими уровнями, отражающими выраженный дефицит физической активности.

В наибольшей степени снижались показатели физической активности пациентов. Показатель физического функционирования, отражающий степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок, таких как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, а также показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, отражающий влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу и выполнение повседневных обязанностей) оказались на наиболее низких уровнях,  $26,67\% \pm 11,46\%$  и  $5,56\% \pm 5,27\%$ , соответственно. Данные показатели в полной мере соотносились с тяжестью общего состояния пациентов и низкими показателями толерантности к физическим нагрузкам на этапе предоперационного обследования и ожидания донорского органа. Общая оценка своего самочувствия, а также перспективы его улучшения также были крайне низкими, в среднем 1/3 от максимальных показателей ( $31,89\% \pm 11,11\%$ ).

Среди всей группы показателей, отражающих качество жизни, наилучшим оказался уровень социального функционирования, характеризующий степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную

активность (общение), в среднем он составил  $46,06\% \pm 15,61\%$ . Данный показатель, по-прежнему, находится существенно ниже нормальных показателей, однако значительно выше, чем показатели, характеризующие физическую активность, указывая, тем самым, на возможность коррекции показателей психоэмоционального качества жизни даже в условиях наличия тяжелой застойной сердечной недостаточности. Выполнение трансплантации сердца приводит к радикальному лечению застойной сердечной недостаточности, нивелируя практически полностью ее проявления в среднем, к окончанию 3-4 недели после операции. Происходит восстановление параметров ЭХОКГ и функционального класса сердечной недостаточности до нормальных или субнормальных показателей (Таблица 1).

**Таблица 1. Данные ЭХОКГ реципиентов на этапе ожидания донорского сердца и через 3-4 недели после операции.**

| Показатели    | До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа | После трансплантации сердца, 3-4 недели | P, достоверность, Mann-Whitney |
|---------------|---|---|--------------------------------|
| КДО ЛЖ, мл    | $295,0 \pm 96,51$   | $103,13 \pm 12,60$                      | <i>0,0001</i>                  |
| КСО ЛЖ, мл    | $213,13 \pm 49,50$  | $61,01 \pm 24,61$                       | <i>0,0001</i>                  |
| ФИ %          | $26,13 \pm 11,21$   | $68,12 \pm 12,19$                       | <i>0,0001</i>                  |
| ДЛА, мм.рт.ст | $45,13 \pm 23,68$   | $35,22 \pm 6,55$                        | <i>0,002</i>                   |

Значимый прирост фракции изгнания ЛЖ (в среднем на 260,7%,  $p=0,001$ ), уменьшение полостей сердца (в среднем на 65,04%,  $p=0,001$ ), а также нормализация показателей давления в легочной артерии ( $p=0,02$ ) отражаются в достоверном приросте толерантности к физическим нагрузкам. Показатели теста 6 – минутной ходьбы значительно возрастают уже в ранние сроки после трансплантации сердца, увеличиваясь в среднем на 201,26 % ( $p=0,02$ ) (Таблица 2).

**Таблица 2. Сравнительный анализ показателей тестов 6-ти минутной ходьбы, проведенных у реципиентов с застойной сердечной недостаточностью, на этапе ожидания донорского сердца и через 3-4 недели после трансплантации сердца.**

|   | До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа | После трансплантации сердца, 3-4 недели | P, достоверность, Mann-Whitney |
|---|---|---|--------------------------------|
| Показатели теста 6-ти минутной ходьбы (м) | 197,8± 43,97  | 398,1± 83,97                            | 0,02                           |

Несмотря на то, что пациенты продолжают восстановительный период лечения еще достаточно длительное время после операции, результаты в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения показателей качества жизни проявляются уже в ранние сроки.

К 3-4 неделе после выполнения трансплантации сердца в виду особенностей оперативного доступа (необходимость выполнения стандартной срединной стернотомии, применения искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения, в некоторых случаях - методов механической поддержки кровообращения и заместительной почечной терапии), у пациентов сохраняются вынужденные ограничения в физической нагрузке, проявляющиеся, как правило, в необходимости ограничения активности в верхнем плечевом поясе. Даже несмотря на это, большая часть как физических, так и психоэмоциональных компонентов качества жизни на ранних сроках после операции значительно увеличивается (Таблица 3).

Достоверно увеличиваются показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, общего состояния здоровья, психического здоровья и жизненной активности. При этом следует отметить тенденцию к росту всех остальных показателей качества жизни.

**Таблица 3. Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов с застойной сердечной недостаточностью, на этапе ожидания донорского сердца и через 3-4 недели после трансплантации сердца.**

| Качество жизни   | До трансплантации сердца, на этапе ожидания донорского органа | После трансплантации сердца, 3-4 недели | Достоверность различий, р |
|--|---|---|---------------------------|
| Физическое функционирование (%)                                      | 26,67 ± 11,46   | 40,38 ± 22,03                           | 0,11                      |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)    | 5,56 ± 5,27   | 21,92 ± 16,01                           | 0,02                      |
| Болевой порог (%)  | 56,56 ± 22,07   | 47,62 ± 25,97                           | 0,28                      |
| Общее состояние здоровья (%)   | 31,89 ± 11,11   | 60,54 ± 15,85                           | 0,001                     |
| Психическое здоровье (%)   | 42,44 ± 14,28   | 63,38 ± 14,86                           | 0,01                      |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%) | 24,06 ± 20,80   | 25,64 ± 43,36                           | 0,18                      |
| Социальное функционирование (%)                                      | 46,06 ± 15,61   | 62,42 ± 30,59                           | 0,17                      |
| Жизненная активность (%)   | 35,00 ± 13,69   | 56,15 ± 15,30                           | 0,01                      |

Наиболее полно показатели качества жизни реципиентов пересаженного сердца восстанавливаются к концу первого года после операции (Таблица 4).

**Таблица 4. Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 3-4 недели и один год после операции.**

| Качество жизни  | После трансплантации и сердца, 3-4 недели | Спустя один год после трансплантации сердца | Достоверность различий, p |
|---|---|---|---------------------------|
| Физическое функционирование (%)                                       | 40,38 ± 22,03                             | 72,50 ± 21,26                               | <i>0,006</i>              |
| Рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием(%)     | 21,92 ± 16,01                             | 54,77 ± 29,82                               | <i>0,001</i>              |
| Болевой порог (%)   | 47,62 ± 25,97                             | 75,09 ± 24,16                               | <i>0,04</i>               |
| Общее состояние здоровья (%)  | 60,54 ± 15,85                             | 64,41 ± 16,27                               | 0,94                      |
| Психическое здоровье (%)  | 63,38 ± 14,86                             | 71,45 ± 15,43                               | 0,81                      |
| Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%) | 25,64 ± 43,36                             | 54,55 ± 41,84                               | 0,07                      |
| Социальное функционирование (%)                                       | 62,42 ± 30,59                             | 78,98 ± 15,13                               | 0,24                      |
| Жизненная активность (%)  | 56,15 ± 15,30                             | 69,32 ± 15,68                               | 0,28                      |

В процессе сравнительного анализа нами отмечено, что в течении первого года после операции продолжается рост показателей качества жизни реципиентов. Достоверно, по сравнению с первыми послеоперационными неделями возрастают физическое функционирование ( $p=0,006$ ), рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p=0,001$ ), а также болевой порог ( $p=0,04$ ). Фактически, достигнутые показатели уровня качества жизни к концу первого года после трансплантации сердца соответствовали хорошим и повышенным уровням. При сравнении показателей до и спустя год после оперативного лечения все без исключения показатели качества жизни достоверно возросли: физическое функционирование ( $p=0,00007$ ), рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p=0,00006$ ), болевой порог ( $p=0,04$ ), общее состояние здоровья ( $p=0,00007$ ), психическое здоровье ( $p=0,0001$ ), рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $p=0,01$ ), социальное функционирование ( $p=0,0001$ ), жизненная активность ( $p=0,00032$ ).

Следует отметить, что достигнутые показатели уровня качества жизни сохраняются пациентами в течение длительного срока, а во многих случаях на протяжении всего периода наблюдения за пациентами. Нами проведен анализ результатов показателей качества жизни пациентов в отдаленном периоде, проживших с момента трансплантации сердца не менее 5 лет. Показатели уровней физической активности и ролевого физического функционирования остаются на хорошем или повышенном уровнях, вне зависимости от сроков трансплантации в общей группе пациентов. Следует отметить также некоторый рост основных показателей физической и социальной активности. Единственным показателем качества жизни, который претерпел умеренное, недостоверное, снижение оказался уровень болевого порога (с  $75,09\% \pm 21,26\%$  на первом году до  $58,33\% \pm 29,80\%$  к 5 году после трансплантации сердца,  $p=0,08$ ), что по-видимому связано с костно-суставными осложнениями, обусловленными нарушениями минерального обмена на фоне приема иммуносупрессивной терапии.

#### **Предтрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца.**

Показатели физических и психоэмоциональных компонентов качества жизни до трансплантации сердца не различались в разных возрастных категориях. Сравнения влияния пола реципиентов на исходное, предтрансплантационное, качество жизни реципиентов нами также не было получено достоверных различий. Отсутствие значимых различий в качестве жизни у пациентов в разных возрастных и гендерных категориях обусловлено, прежде всего, идентичным исходным клиническим статусом пациентов, ожидающих трансплантации сердца. Тяжесть проявления симптомов декомпенсированной сердечной недостаточности определяет решающую роль в низких результатах показателей качества жизни реципиентов, вне зависимости от их возрастной категории и гендерной принадлежности. В таблице 5 представлено влияние возраста на показатели качества жизни реципиентов пересаженного сердца через один год после трансплантации.

**Таблица 5. Анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца спустя 1 год после операции в разных возрастных группах.**

| Показатели качества жизни   | Возрастные группы реципиентов |                 |                 |                 | Достоверность различий между *и**, р |
|---|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|
|   | 18-34*                        | 35-44           | 45-54           | 55-74**         |                                      |
| Физическое функционирование (%)                                       | 93,33±<br>5,77                | 86,67±<br>10,41 | 64,38±<br>25,28 | 69,50±<br>14,23 | 0,02                                 |
| Рольевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)    | 83,33±<br>14,43               | 58,33±<br>38,19 | 34,38±<br>48,07 | 45,00±<br>30,73 | 0,04                                 |
| Болевой порог (%)   | 94,67±<br>9,24                | 71,67±<br>29,57 | 65,13±<br>25,85 | 76,80±<br>20,01 | p>0,05                               |
| Общее состояние здоровья (%)  | 78,00±<br>10,15               | 63,00±<br>20,81 | 65,63±<br>17,86 | 64,10±<br>17,32 | p>0,05                               |
| Психическое здоровье (%)  | 77,33±<br>12,22               | 90,67±<br>10,07 | 64,00±<br>16,00 | 71,60±<br>14,04 | p>0,05                               |
| Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%) | 88,89±<br>19,24               | 88,89±<br>19,24 | 41,67±<br>49,60 | 40,00±<br>34,43 | 0,04                                 |
| Социальное функционирование (%)                                       | 87,51±<br>6,67                | 87,50±<br>12,50 | 76,56±<br>20,53 | 82,50±<br>8,74  | p>0,05                               |
| Жизненная активность (%)  | 85,10±<br>5,12                | 66,67±<br>14,43 | 63,75±<br>18,08 | 69,50±<br>14,80 | p>0,05                               |

Как видно, из представленного анализа, наилучшие показатели были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Следует отметить, что в этой группе к концу первого года после трансплантации достигнуты наилучшие показатели физической активности, соответствующие здоровым людям. Уровни физического функционирования, рольевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также рольевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием достоверно превышали аналогичные показатели у реципиентов старшей возрастной от 55 до 74 (p=0,02, p=0,04 и p=0,04, соответственно). Напротив, уровни социального

функционирования, жизненной активности и общего состояния здоровья были незначительно ниже показателей пациентов в возрасте от 18 до 34 лет и, в целом, соответствовали хорошим и повышенным результатам.

Другим, немаловажным фактором, способным повлиять на возможность эффективной реабилитации после трансплантации сердца может быть исходный клинический статус реципиентов по UNOS (Таблица 6).

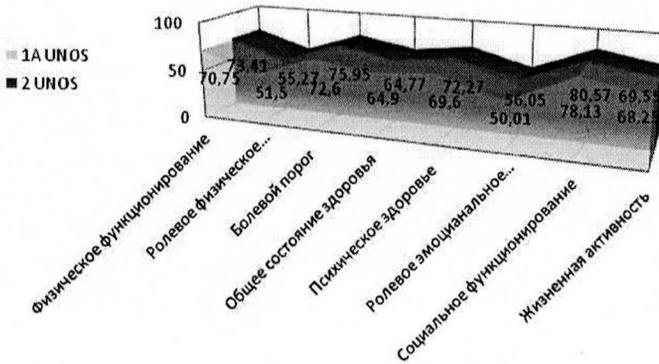
**Таблица 6. Сравнительный анализ показателей качества жизни реципиентов трансплантированного сердца через 1 месяц после операции в зависимости от предтрансплантационного статуса по UNOS**

| Показатели качества жизни  | Статус UNOS |             |             | Достоверность различий между *и**, p |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------------------------------|
|  | 1А* (n=32)  | 1В(n=20)    | 2**(n=98)   |                                      |
| Физическое функционирование (%)                                      | 29,44±13,33 | 36,50±23,81 | 48,36±19,02 | <i>p=0,002</i>                       |
| Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (%)    | 20,01±15,21 | 18,64±15,02 | 44,21±16,84 | <i>p=0,0012</i>                      |
| Болевой порог (%)  | 40,45±20,22 | 47,55±25,96 | 50,60±25,30 | p>0,05                               |
| Общее состояние здоровья (%)   | 61,64±16,78 | 58,45±15,83 | 62,07±15,52 | p>0,05                               |
| Психическое здоровье (%)   | 61,82±14,01 | 63,64±14,14 | 63,93±14,62 | p>0,05                               |
| Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (%) | 21,04±20,01 | 21,21±19,20 | 28,62±41,47 | p>0,05                               |
| Социальное функционирование (%)                                      | 57,86±30,70 | 62,41±31,58 | 65,93±29,80 | p>0,05                               |
| Жизненная активность (%)   | 53,18±14,71 | 55,91±13,38 | 57,01±14,37 | p>0,05                               |

Как видно из представленного анализа, физические критерии уровня качества жизни реципиентов сердца, оцененные через один месяц после оперативного вмешательства достоверно ниже в группе пациентов, исходно находившихся на механической поддержке (обход желудочков сердца,

дополненный экстракорпоральной мембранной оксигенацией) в отличие от реципиентов, находившихся до операции в статусе 2 по UNOS (физическое функционирование  $29,44 \pm 13,33\%$  и  $48,36 \pm 19,02\%$ ,  $p=0,002$ , соответственно и ролевое физическое функционирование  $20,01 \pm 15,21\%$  и  $44,21 \pm 16,84\%$ ,  $p=0,0012$ , соответственно).

Дальнейший анализ, проведенный в более отдаленные сроки, на первом году жизни после операции, подобных изменений не выявил (Рисунок 1).



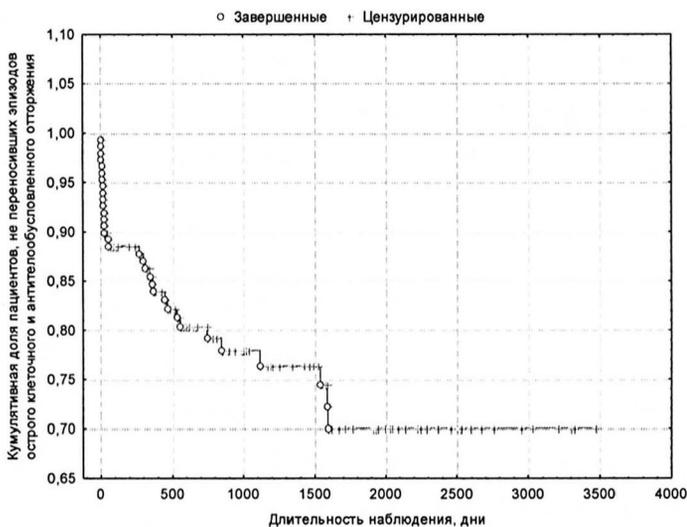
**Рисунок 1. Динамика изменений показателей качества жизни реципиентов сердца статуса 1А и 2 по UNOS спустя один год после трансплантации сердца (р для всех значений переменных >0,05).**

Несмотря на исходно тяжелое состояние и имевшуюся потребность в применении механической поддержки кровообращения у 21,33% реципиентов до проведения ТС, показатели психоэмоционального компонента качества жизни не меняются в посттрансплантационном периоде, что обусловлено положительным настроением на успех лечения и, по-видимому, положительными результатами лечения окружающих их пациентов, находящихся в клинике и проходящих посттрансплантационную диагностику на более отдаленных сроках (год и более от момента ТС). Несмотря на ранние низкие показатели физического функционирования пациентов, исходно находившихся на механической поддержке, к концу первого года их показатели не отличаются от показателей общей группы пациентов и соответствуют хорошим показателям качества жизни.

### Посттрансплантационные факторы, влияющие на показатели качества жизни после трансплантации сердца

Среди осложнений посттрансплантационного периода наиболее часто встречаются эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения, а также трансмиссивный атеросклероз и болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, требующие проведения чрезкожного коронарного вмешательства.

Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения чаще всего развиваются в ранние сроки, в среднем от 7 до 30 суток от момента оперативного вмешательства. Среди всех обследованных реципиентов сердца, у 34 (22,26%) были выявлены эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения, у 18 (52,94% из всех пациентов с острыми отторжениями) в ранние сроки (до 30 суток). У 15 (10%) реципиентов были выявлены эпизоды острого клеточного отторжения, у 14 (9,33%) были выявлены эпизоды острого антителообусловленного отторжения, у 2 (1,33%) пациентов - эпизоды отторжения обоих типов. Доля пациентов, не переносивших острого клеточного отторжения к 3 (1095 дней) годам с момента трансплантации составляет 88,5%, и остается неизменной на протяжении последующих лет. Доля пациентов, не переносивших острого антителообусловленного отторжения, к 3 (1095 дней) годам с момента трансплантации составляет 87%, к 5 (1825 дней) годам - 79% (Рисунок 2)



**Рисунок 2.** Кумулятивная доля реципиентов сердца, свободных от развития острого клеточного и антителообусловленного отторжения после ТС.

В результате анализа показателей качества жизни реципиентов донорского сердца физические и психоэмоциональные компоненты, оцененные через один год после операции у реципиентов, переносивших и не переносивших эпизоды острого клеточного отторжения достоверно не различались. Аналогичным образом, проведен анализ показателей качества жизни у реципиентов, перенесших эпизоды антителиообусловленного отторжения, достоверных различий также получено не было. Анализ влияния острого отторжения на уровень качества жизни в отдаленные сроки (более 1 года с момента операции) продемонстрировал качество жизни на уровне хороших показателей. В связи с быстрым разрешением большей части эпизодов острого отторжения, невысокой частотой развития повторных отторжений (1,17 на пациента с перенесенным отторжением), и кратковременностью клинических симптомов, ее сопровождающих, значимых изменений нами зафиксировано не было.

Следует отметить некоторое снижение показателей общего состояния здоровья и социального функционирования в группе пациентов, перенесших эпизоды острого клеточного отторжения, однако достоверных различий нами получено не было.

Развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца, как правило, происходит в сроки, начиная от одного года после трансплантации сердца. Трансмиссивный атеросклероз пересаженного сердца, напротив, выявляется практически сразу после проведения трансплантации сердца, при проведении первой плановой коронарографии на ранних сроках (7-14 дней) после операции. В обоих случаях при наличии стенотического поражения коронарных артерий пациенты не испытывают привычных стенокардитических проявлений, характерных для больных с типичной ишемической болезнью сердца. Лечение данных патологий сводится к проведению чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непосредственно после выявления патологии коронарного русла.

При проведении анализа влияния развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца и трансмиссивного атеросклероза на показатели качества жизни пациентов с пересаженных сердцам мы оценивали влияние выполнения ЧКВ в ранние сроки, до одного года (трансмиссивный атеросклероз) и более поздние, свыше одного года (развитие болезни коронарных артерий пересаженного сердца или прогрессирование трансмиссивного атеросклероза).

В обеих группах показатели физической активности пациентов не страдали и оставались на высоких уровнях, соответствующих показателям пациентов, не переносивших ЧКВ. Показатели общего состояния здоровья и ролевого

функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием оказались достоверно ниже в группе выполненных ЧКВ до одного года и общего состояния здоровья в группе выполненных ЧКВ более одного года. Несмотря на более низкие показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, в группах реципиентов сердца, перенесших ЧКВ в ранние и отдаленные сроки, в целом показатели качества жизни оказались на уровне хороших и повышенных значений, существенно превосходящих показатели до операции.

Среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца более одного года назад, то есть именно в те сроки, когда показатели качества жизни в посттрансплантационном периоде достигали наилучших показателей, трудящихся пациентов было 41 (27,33%).

Наибольший процент работающих реципиентов сердца оказался в возрастных группах от 18 до 34 лет и от 35 до 44 лет, 47,05% и 58,06%, соответственно. Далее следовали реципиенты возрастной группы от 45 до 54 лет – 27,91%, и от 55 до 74 лет – 5,08%. Большая часть работающих реципиентов оказались в возрастной группе от 18 до 44 лет – 26 пациентов (63,41% от всех работающих реципиентов и 17,33% от общей группы реципиентов). Такое распределение трудящихся по возрастным группам объясняется наилучшими показателями компонентов качества жизни у молодых реципиентов, достоверно превосходящими аналогичные показатели в старших возрастных группах.

Этот вывод дает возможность предположить, что количество пациентов, способных трудиться, существенно выше определенных нами показателей, и что немаловажно, причин, ограничивающих их в физическом и психоэмоциональном плане не выявлено.

## ВЫВОДЫ

1. На этапе предтрансплантационного обследования качество жизни пациентов характеризуется крайне низкими показателями физической и психоэмоциональной активности. В течение первого месяца после трансплантации сердца существенно возрастают ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p=0,02$ ), общее состояние здоровья ( $p=0,001$ ), психическое здоровье ( $p=0,01$ ) и жизненная активность ( $p=0,01$ ). Толерантность к физической нагрузке возрастает на 201,26% в течение первого месяца после ТС ( $p=0,02$ ). Наиболее полно показатели качества жизни восстанавливаются через один год после операции: физическое функционирование ( $p=0,00007$ ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ( $p=0,00006$ ), болевой порог ( $p=0,04$ ), общее состояние здоровья ( $p=0,00007$ ), психическое здоровье ( $p=0,0001$ ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $p=0,01$ ), социальное функционирование ( $p=0,0001$ ), жизненная активность ( $p=0,000032$ ). Высокие показатели качества жизни сохраняются в сроки более 5 лет после трансплантации.

2. Наилучшие показатели качества жизни были достигнуты в группе наиболее молодых пациентов, в возрасте от 18 до 34 лет. Уровни физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, а также ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием уже через один месяц после операции достоверно превышают аналогичные показатели реципиентов старшей возрастной от 55 до 74 ( $p=0,02$ ,  $p=0,04$  и  $p=0,04$ , соответственно). Статус 1A UNOS влияет на снижение физических компонентов качества жизни только в ранние сроки после ТС, в среднесрочной перспективе (от одного года и более) влияние теряется, а показатели качества жизни не отличаются от аналогичных для общей группы реципиентов.

3. Чрезкожные коронарные вмешательства, выполняемые при трансмиссивном атеросклерозе или болезни коронарных артерий пересаженного сердца, снижают показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием в ранние сроки до одного года ( $p=0,02$  и  $p=0,001$ , соответственно), и общее состояние здоровья в отдаленные сроки ( $p=0,003$ ). Эпизоды острого клеточного и антителообусловленного отторжения не оказывают достоверного влияния на физические и психоэмоциональные компоненты качества жизни.

4. Трансплантация сердца является эффективным методом лечения в аспекте полного восстановления физических и психоэмоциональных показателей качества жизни, а также социализации пациентов, позволяющая активно трудиться 47,05% реципиентов сердца в возрастной группе от 18 до 34 лет и 58,06% в возрасте от 35 до 44 лет.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка показателей качества жизни на этапах предоперационного, раннего и позднего постоперационного периодов является эффективным инструментом оценки результатов проводимого лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью наряду с рутинными методами оценки функционального класса сердечной недостаточности и функции трансплантированного сердца.

2. Трансплантации сердца в возрастных группах от 18 до 34 лет приводит к наилучшим показателям качества жизни уже на ранних сроках наблюдения.

3. Предтрансплантационное применение систем механической поддержки кровообращения в среднесрочной перспективе (более одного года от момента трансплантации сердца) не оказывает отрицательного влияния на качество жизни реципиентов сердца.

4. Трансплантация сердца больным застойной сердечной недостаточностью в возрастных группах от 18 до 34 лет и от 35 до 44 лет позволяет вернуть к работе 47,05% и 58,06% реципиентов сердца, соответственно.

5. Тщательное динамическое наблюдение за пациентами с трансмиссивным атеросклерозом и (или) болезнью коронарных артерий пересаженного сердца может позволить улучшить ожидания от лечебного процесса и перспективы выздоровления, нормализовав показатели общего состояния здоровья и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Спорт для пациентов с трансплантированным органом / Т. Ю. Шелехова, Е. Е. Ачкасов, О. М. Цирульников, В. А. Заборова, И. М. Шульц, Р. Л. Ахмадзай // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – №3. – С. 6-12.
2. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии / Н. Н. Колоскова, Е. А. Никитина, В. М. Захаревич, И. И. Муминов, В. С. Кван, В. Н. Попцов, Р. Л. Ахмадзай, Д. А. Изотов, А. О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 3. – С. 70-74.
3. Саховский С.А., Изотов Д.А., Колоскова Н.Н., Муминов И.И., Ахмадзай Р.М., Фараджов Р.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Миронков Б.Л., Шевченко А.О. Ангиографическая оценка атеросклеротического поражения коронарных артерий сердечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2018. – Т. XX.- № 4. С.- 22-29.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- КГ – коронарография
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- БКАПС – болезнь коронарных артерий пересаженного сердца
- ЛА – легочная артерия
- ЛЖ – левый желудочек сердца
- ОТТС – ортотопическая трансплантация сердца
- СН – сердечная недостаточность
- ТС – трансплантация сердца
- ОКО – острое клеточное отторжение
- AMR – антителообусловленное отторжение
- ОО – острое отторжение

Подписано в печать: 20.10.2018  
Объем: 1,5 усл.п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 2541  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
125315, г. Москва, Ленинградский проспект д. 74, корп. 1  
+7(495) 790-47-77 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)

