



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

1 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

1. Объект экспертизы	Заготовка и клиническое применение криоконсервированных гомографтов
2. Заявитель	Акционерное общество «Национальный научный кардиохирургический центр», исх.№04-4/639 от 24 апреля 2017г
3. Показание к применению	Сложные врожденные пороки сердца (далее - ВПС), требующие реконструкции выходного отдела правого желудочка и легочной артерии.
4. Альтернативные методы, применяемые в РК	Аналогичных медицинских технологий, разрешенных к использованию в Республике Казахстан, нет.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Основной принцип оперативной коррекции с применением криосохраненных гомографтов заключается в использовании гомографтов в хирургическом лечении сложных ВПС у детей и взрослых, а в будущем, при развитии данной технологии, и протезирования клапанов сердца, что позволит улучшить результаты оперативной коррекции и качество жизни пациентов. Аллографты могут быть имплантированы по субкоронарной методике, в виде внутриаортального цилиндра, а также в виде полного корня с реимплантацией устьев коронарных артерий. Низкий уровень травматичности, минимизация финансовых затрат за счет отсутствия необходимости закупки зарубежных аналогов, снижение койко-дней и отсутствие больших материальных затрат на само вмешательство. Стоимость операции на открытом сердце – 2000000тг. Амортизационная стоимость первичного оборудования для криоконсервации.
6. Специалисты/ Персонал/ Условия для проведения вмешательства	Хирургическое лечение сложных ВПС с применением гомографтов выполняется в лечебных учреждениях, где представлены кардиохирургическая, интервенционная и ангиографическая служба. Необходимо соблюдение следующих условий: - наличие оборудования для криоконсервации; - помещение для хранения криосохраненных гомографтов, оснащенное системой вентиляции, противопожарной сигнализацией, системой оповещения в случае аварийного размораживания криогенного оборудования; - наличие всех инструментов/оборудования, необходимых для проведения кардиохирургических операций; - наличие операционной, оснащенной системой вентиляции, обеспечивающей оптимальные условия для профилактики хирургических инфекций и работы с газами, используемыми при анестезии, размер операционной должен быть достаточным для проведения экстренного кардиохирургического вмешательства; - наличие инструментов, расходных материалов и оборудования для пункции перикарда, установки плеврального дренажа, ушивания



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

2 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

	дефектов кровеносных сосудов, торакотомии, стернотомии и искусственного кровообращения.
6. Результаты ОМТ	Несмотря на то, что количество пластических операций при ВПС увеличивается ежегодно, основным методом хирургической коррекции остается протезирование. Одной из важнейших проблем хирургии сердца является поиск оптимальных материалов и изготовление из них трансплантатов. Однако, до настоящего времени не создан такой материал, который удовлетворял бы требованиям живого, а именно: атромбогенность, биосовместимость, геометрическая и биомеханическая адекватность, способность длительное время находиться в кровотоке без неблагоприятных последствий для организма. Для замены клапанов кардиохирург сегодня имеет выбор: механический или биологический протезы и аллографт. Несмотря на ряд существующих проблем, связанных с пересадкой аллографтов, в настоящее время они используются все шире при замене аортального, пульмонального, а также митрального и трикуспидального клапанов сердца. Это связано, в первую очередь, с улучшением программы донорства, забора и сохранения материала. Достоинством аллографтов являются физиологичность кровотока, отсутствие тромбозов, естественная резистентность к инфекциям, в том числе при эндокардите, возможность имплантации в условиях узкого корня аорты, медленное развитие дисфункции, но при этом аллографты не лишены недостатков: ограниченная доступность, высокая стоимость и сложность техники имплантации.

## **1. Описание заболевания**

### **1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков**

Порок сердца – заболевание, характеризующееся приобретенными или врожденными стойкими изменениями клапанного аппарата, приводящими к нарушению внутрисердечной, а впоследствии и легочной и/или системной гемодинамики. Мировая статистика показывает, что частота рождения детей с ВПС составляет 6–8 на 1000 живых родов [1]. Они занимают первое место по смертности новорожденных и детей первого года жизни и составляют 22-25% всех врожденных аномалий развития. Ежегодно в Казахстане рождается около 2500-2800 детей с таким диагнозом [2].

Существует более 100 различных ВПС. Различают пороки: простой - поражение одного клапана или отверстия; сочетанный - поражение одного и того же клапана и отверстия (митральный стеноз и недостаточность); комбинированные пороки - поражение разных клапанов и отверстий (митральный + аортальный). Выделяют критические ВПС периода новорожденности и другие пороки, имеющие тяжелое клиническое течение и приводящие к неблагоприятному исходу. Известно более 90 видов ВПС, а также множество их сочетаний. На выживаемость детей с ВПС влияет множество факторов, разделяемых на первичные и вторичные. Первичные факторы позволили выделить четыре группы риска. В первую группу входят пороки с относительно благоприятным исходом - это открытый артериальный проток,



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

3 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (ДМП и МЖП), не резко выраженный стеноз легочной артерии (СЛА). Детская смертность не превышает в данной группе 8-11%. Вторая группа ВПС - это болезни миокарда и перикарда, тетрада Фалло. Смертность возрастает в данной группе до 24-30%. Третью группу ВПС составляют более сложные пороки сердца: транспозиция магистральных сосудов (ТМС), коарктация и стеноз аорты, атрезия правого предсердно-желудочкового отверстия, болезнь Эбштейна, общий атриовентрикулярный канал или атриовентрикулярный септальный дефект, двойное отхождение сосудов от правого желудочка. Гибель новорожденных достигает в третьей группе 36-52%. Четвертая группа ВПС дает наиболее высокий процент смертности (79-97), в нее входят: гипоплазия одного из желудочков, атрезия клапанов с интактной межжелудочковой перегородкой, единственный желудочек сердца, преждевременное закрытие овального окна, общий артериальный ствол и т.д. [3]. Помимо ВПС различают и приобретенные пороки клапанов сердца, в основном ревматического происхождения. К наиболее распространенным причинам нарушения оттока из правого желудочка является стеноз или недостаточность легочного клапана или их сочетание [4]. Врожденные аномалии клапана аорты составляют от 5,5 до 8% всех ВПС [5]. Операцией выбора при выраженном аортальном пороке является протезирование пораженного клапана механическим или биологическим протезами. Этот вариант лечения улучшает состояние и продлевает жизнь больным с аортальным пороком. Оперативные вмешательства на аортальном клапане (АК) часто выполняют пациентам педиатрической группы, применяя при этом несколько видов техник по восстановлению клапана. Современные механические протезы отличаются большой надежностью, но пациенты обречены на пожизненный прием антикоагулянтов, поэтому целесообразность применения механических протезов в настоящее время обсуждается. При процедуре Росса используют легочный аутографт, который обеспечивает удовлетворительные показатели гемодинамики и способен к росту. После операции пациентам не требуется применение антикоагулянтов [6]. Несмотря на незначительную величину коэффициента структурной деградации клапана, у используемых протезов есть существенные ограничения по возрасту, обусловленные их размерами. Вследствие роста у таких пациентов со временем выявляется несоответствие размеров протезированного клапана диаметру фиброзного кольца, а это, в свою очередь, ведет к репротезированию. Неудовлетворенность результатами хирургической коррекции пороков АК определяет дальнейшее направление развития кардиохирургических технологий. Выбор протеза:

1) механические протезы - молодые пациенты, диализные пациенты, пациенты с мерцательной аритмией;

2) биологические протезы:

- ксенографты - пожилые пациенты, при противопоказаниях к антикоагулянтам;

- гомографты - инфекции, молодые пациенты;

- аутографты - очень молодые пациенты.

В настоящее время тактика лечения ВПС состоит в наиболее раннем их устранении, что предотвращает развитие компенсаторных механизмов внутри сердца, его гипертрофию с последующим склерозом важных внутрисердечных структур. Большинство радикальных операций по-прежнему выполняется в условиях искусственного кровообращения или гипотермии.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

4 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

**1.2. Популяция (характеристика, количество)**

Стеноз АК в популяции пациентов старше 65 лет встречается от 1–2 до 4% случаев. По данным некоторых авторов, распространенность аортальных пороков среди женщин составляет 1,4%, среди мужчин – 2,7%, среди лиц старше 65 лет – 10,7%. Однако склеротическое поражение аортального клапана встречается чаще: в 25% случаев в популяции населения в возрасте от 65 до 74 лет и в 48% – старше 84. В работе, выполненной на базе трех клиник США, были сопоставлены клинические характеристики пациентов с пороком АК в разные периоды выполнения хирургического лечения. Исследователи отметили, что за 35 лет наблюдения увеличилась доля пациентов пожилого возраста (среди мужчин с 50±10 до 71±11 лет; среди женщин – с 53±7 до 70±12 лет). ВПС составляют 1/3 всех врожденных пороков развития и являются одной из основных причин младенческой смертности.

**1.3. Распространённость/заболеваемость**

По мнению многих специалистов, в мире не существует полноценных сведений о распространенности клапанных пороков сердца, в связи с чем необходимо проведение глобального эпидемиологического исследования. Отдельные исследования дают представление о распространенности тех или иных пороков. Так, например, по данным J. S. Roger, распространенность средней и тяжелой степени регургитации на клапанах любой этиологии в США составляет 2% [7]. По данным O. Ozer, распространенность клапанных пороков ревматической этиологии, которая оценивалась на основании эхокардиографического скрининга популяции одного из регионов Турции, составила 4,5%. Распространенность митральной регургитации в сочетании с пролапсом МК, по данным J. Chikwe, составляет 2–6% в популяции [8]. В популяционном исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем 5621 человека старше 65 лет, поражение аортального клапана (утолщение створок, кальцинаты) выявлено у 29%, в то же время с помощью доплерэхокардиографии аортальная недостаточность или стеноз (градиент давления >25 мм рт. ст.) – у 2%. Среди пациентов, страдающих артериальной гипертензией, в исследовании INSIGHT study кальцинаты в аортальном клапане зарегистрированы у 54% пациентов (возраст от 55 до 80 лет) и аортальный стеноз – в 1,6% случаев [9]. В исследовании Euro Heart Survey среди 10 207 пациентов с острым коронарным синдромом у 489 (4,8%) выявлено значительное поражение клапанов сердца [10]. ВПС составляют 1/3 всех врожденных пороков развития и являются одной из основных причин младенческой смертности. При обширном метаанализе данных мировой литературы [11] ВПС регистрировались с частотой 6 на 1000 родившихся живыми детей в 1930–1934 гг. с ростом до 9,1 на 1000 после 1995 г. По разным оценкам, частота ВПС после 2000 г. составляла от 4 до 10 на 1000 рожденных детей [12]. Истинная распространенность пороков сердца может быть гораздо выше. По показателям 62 регистров их частота может достигать 50 на 1000 родившихся живыми.

За последние 10 лет распространенность врожденных пороков развития (ВПР) у детей первого года жизни без существенной динамики с колебаниями: максимальным – до 38,5 в 2009 г. и минимальным – 31,4 в 2012 г. Однако, при этом отмечается достаточно выраженный рост врожденных пороков сердца с 4,4 (2003 г.) до 8,9 (2012 г.), возросла более чем в 2 раза его доля среди всех ВПР за эти годы с 13,1 до 28% соответственно. У детей до 5 лет выявлен заметный рост как в целом ВПР – с 12,6 (2003 г.) до 19,5 (2012 г.), так и частоты ВПС – с 2,7 (2003 г.) до 6,3 (2012 г.), составив соответственно 21,4% и 32% от всех ВПС [13].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

5 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

**1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет**

Любой ВПС приводит к серьезным нарушениям гемодинамики, связанным с прогрессированием болезни, а также декомпенсацией сердечно-сосудистой системы. Единственным способом, предупреждающим развитие сердечно-сосудистой недостаточности, является ранняя операция, проводимая в сроки от 6 месяцев до 2 лет. Ее важность заключается в необходимости нормализации кровотока в сердце и магистральных сосудах и предупреждении компенсаторных изменений сердца. В результате протезирования у большинства больных улучшается клиническая картина заболевания, восстанавливается функция сердца, а, следовательно, увеличивается продолжительность и улучшается качество жизни.

**2. Существующие методы лечения/диагностики/реабилитации в Казахстане**

**2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее**

Аналогичных медицинских технологий, разрешенных к использованию в Республике Казахстан, не имеется (по данным «Заявителя»).

**2.2. Стоимость/Затраты:** данных нет, в связи с отсутствием альтернативных методов в РК.

**2.3. Недостатки:** данных нет, в связи с отсутствием альтернативных методов в РК.

**3. Вмешательство**

**3.1. Необходимость внедрения**

Единственным способом, предупреждающим развитие сердечно-сосудистой недостаточности у детей, приводящей зачастую к летальному исходу, является ранняя операция, проводимая в сроки от 6 месяцев до 2 лет. В то же время необходима специальная система наблюдения таких пациентов, которая могла бы обеспечить адекватный контроль за их состоянием, особенно с учетом специфичного характера проблем послеоперационного ведения на протяжении многих лет не только в детском, но и в старшем возрасте.

**3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации**

Координатор по трансплантации осуществляет контроль за всеми аспектами поступления или первичного мониторинга, мониторинга процесса обеспечения пациентов точной информацией, касающейся трансплантации и/или забора органа для последующего получения гомографтов. Если донор подходит для донорства, координатор информирует о том, что сердце и артерии подлежат передаче в специализированный стационар.

Сердце изымается кардиохирургом, имеющим соответствующую компетенцию, в условиях операционной больницы с соблюдением правил асептики, антисептики. Только случаи забора сердца у донора с остановившимся сердцем могут изыматься группой из координирующего центра. В этом случае сердце может изыматься в морге или в операционной, забор аллографтов осуществляется у трупных доноров в стерильных условиях. Время ишемии (время от момента смерти донора до момента забора аллографтов клапанов сердца) не должно превышать 24 часа в зависимости от условий хранения трупного донора. Для извлечения сердца проводится стернотомия, перикардия с последующей оценкой состояния сердца и возможности забора аортального и легочного графта. В качестве легочного аллографта забирается легочная артерия с клапаном, участком миокарда правого желудочка и



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*6 из 29*

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

межжелудочковой перегородки шириной до 20 мм, ветвями легочной артерии до корней легких. В качестве аортального аллографта забирается аорта до перешейка с устьями брахиоцефальных сосудов, устьями коронарных артерий, с клапаном, с передней створкой митрального клапана, участком миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки шириной до 20 мм. После стернотомии и перикардиотомии сердце извлекается путем отсечения нижней и верхней полых вен, легочных вен на уровне их соединения с соответствующими предсердиями, а также путем вырезания восходящей аорты и легочных артерий как можно выше. Извлеченное сердце промывается в солевом растворе во избежание формирования тромба в камерах сердца или его сосудах. После этого материал упаковывается в стерильных условиях в тройной пластиковый пакет, наполненный 500 мл холодного стерильного раствора (+4С), плотно закрывается и помещается в полистироловый контейнер, наполненный льдом. Температура в контейнере должна поддерживаться на уровне примерно +4С до момента доставки в специализированный стационар.

Во время проведения процедуры забора берется кровь для последующего анализа в специализированном стационаре. Все материалы для извлечения и забора анализов должны быть заранее подготовлены принимающим лечебным учреждением и предоставлены команде по трансплантации. Координатор по трансплантации заполняет форму информации о доноре и оповещает специализированный стационар. Ответственный человек из команды трансплантации организует транспорт материала в специализированный стационар. Материал должен быть транспортирован в течение 24-х часов после извлечения или остановки сердца.

В специализированном стационаре производится вскрытие, деконтаминация, криоконсервация и хранение аллографтов. Препарирование аллографтов и приготовление для криоконсервации производится в специально оборудованной лаборатории в «чистой» зоне. Препарирование производится хирургом или персоналом специализированного стационара, которые прошли специальную подготовку по оценке состояния сердечной ткани. В этом процессе хирургу ассистирует лабораторный специалист, который также должен иметь соответствующую подготовку в этой области. Во время этого процесса хирург сепарирует артериальные стволы (аортальный и легочный), удаляет окружающую жировую ткань для лучшей деконтаминации после промывания ткани антимикробным раствором. Кроме того, он оценивает фибрирование створок клапанов или другие изменения, а также сопоставляет их. Функциональная оценка производится заполнением клапанного кондуита водой, поднятием его вверх с формированием давления (насколько позволяет конduit). Морфологическая оценка артериального кондуита выше створок клапанов производится для проверки наличия жировой ткани, атером и кальцификаций. В конце этого этапа измеряется диаметр клапанов и длина артериального кондуита.

Подходящие ткани помещаются в специальную смесь. Инкубационный период составляет 24 часа. Образцы для бактериологического исследования получают из миокарда (из левого и правого желудочков, а также из межжелудочковой перегородки) и кусочек стенки кондуита из выбранного клапанного кондуита (аортального, легочного). Во время приготовления аллографта для криопрезервации производится другая морфологическая оценка и повторное измерение диаметра клапанов. После повторного взятия на бактериологическое исследование на аэробную, анаэробную флору, а также на дрожжи и грибок, клапанный аллографт помещается в криозащитный раствор 15% DMSO в специальную среду. Последний



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**7 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

бактериологический образец выполняется непосредственно перед герметизацией внутренней сумки. Криоконсервированные ткани хранятся под постоянным мониторингом в резервуаре при температуре ниже  $-170^{\circ}\text{C}$ . После этого аллогraft помещается на хранение в криорезервуар. Перед использованием моностворка криосохраненного аллогraftа или аллогraft размораживается и хранится при температуре  $2-8^{\circ}\text{C}$  до момента их имплантации.

Контроль качества криоконсервированных клапанов сердца включает в себя вирусологические, бактериологические и гистологические обследования во избежание рисков инфицирования трансмиссивными заболеваниями реципиента из клапанного аллогraftа. Для этих целей кровь донора проверяется на отсутствие гепатита В и С, ВИЧ/СПИД, Т-лимфотропного вируса человека, сифилиса и активного туберкулеза. Проводится системное бактериологическое обследование миокарда левого и правого желудочков, межжелудочковой перегородки, а также выбранной ткани (кусочек восходящей аорты и легочного ствола), также части задней митральной створки для оценки их качества и для исключения присутствия активной инфекции.

Максимальный период хранения – 5 лет. По истечении срока годности не имплантированный гомогraft подлежит утилизации.

Предоперационная подготовка пациентов проводится при наличии явлений декомпенсации кровообращения с использованием сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, мочегонных, препаратов калия, при необходимости назначения прямых кардиотоников и других общепринятых терапевтических мероприятий.

Проводится мониторинг основных параметров гемодинамики: частота сердечных сокращений; электрокардиограмма; систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление; центральное венозное давление; чрескожная сатурация, измерение центральной гемодинамики. Мониторинг проводится в режиме реального времени. Артериальное давление регистрируется путем инвазивного и неинвазивного измерения. Проводится почасовой контроль диуреза. Осуществляется постоянный лабораторный контроль кислотно-основного состояния крови, коагуляционных показателей, количества эритроцитов, уровня гемоглобина. Профилактика инфекционных осложнений осуществляется парентеральным введением антибиотиков цефалоспоринового ряда и аминогликозидов.

Оперативное вмешательство проводится с применением искусственного кровообращения. С целью защиты миокарда во время основного этапа операции на остановленном сердце применяется кровяная холодовая интегрированная кардиоплегия.

Операции по коррекции ВПС выполняются из срединной стернотомии. При проведении повторных вмешательств проводится тотальный кардиолиз. Доступ к внутрисердечным структурам осуществляется через правое предсердие и правый желудочек, в зависимости от особенностей анатомии порока. Для декомпрессии левого желудочка и обеспечения «сухого» операционного поля производится дренирование левых отделов сердца через межпредсердную перегородку, либо правую верхнюю легочную вену. Устраняются сопутствующие пороки сердца. При необходимости выполняется инфундибулэктомия, комиссуротомия клапана легочной артерии. При протезировании легочной артерии продольно или поперечно вскрывается ствол легочной артерии. Конduit вшивается дистальным концом в область бифуркации легочной артерии, а проксимальным – в отверстие в выходном отделе правого желудочка. При необходимости проксимальный анастомоз дополняется вшиванием овальной



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**8 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

заплаты. В случаях, когда протезирование легочной артерии криосохраненным аллографтом проводится детям младшей возрастной группы, выполняется дозированная редукция по одному из следующих методов:

1) стерильный легочный или аортальный аллографт в асептических условиях выворачивается створками наружу и проводится прямоугольная или трапециевидная резекция его стенки с одной из створок от мышечного края через прилежащие комиссуры без повреждения соседних створок. Оставшаяся часть аллографта герметично ушивается на буже соответствующего диаметра, при необходимости в шов захватываются и створки клапана рядом с комиссурами;

2) в стерильных условиях проводится треугольная резекция стенки аллографта с сохранением створок клапана, располагая вершину треугольника в одном из синусов клапана, края аллографта герметично ушиваются на буже соответствующего диаметра, снаружи на клапанное кольцо накладывается П-образный шов на прокладке, суживающий клапанное кольцо до необходимого диаметра.

При реконструкции выходного отдела правого желудочка и легочной артерии трансаннулярной заплатой, разрез выполняется из подклапанной зоны через клапанное кольцо легочной артерии до бифуркации, а при необходимости на устья ветвей легочной артерии. Производится устранение стеноза выходного отдела правого желудочка, комиссуротомия. При выраженной дисплазии створок клапана легочной артерии они иссекаются. Трансаннулярная заплатка или моностворка вшиваются обвивным швом.

Расчёт необходимого диаметра проходного отверстия выходного отдела правого желудочка и легочной артерии производится по номограмме в зависимости от площади поверхности тела пациента. Необходимым диаметром считается увеличенный на 20-30% нормативный диаметр.

Профилактика воздушной эмболии проводится по общепринятой методике. Выполняется раздельное дренирование полости перикарда и правой плевральной полости или дренирование обеих плевральных полостей с фенестрацией перикарда.

Антикоагулянтная терапия пациентам не проводится.

Постимплантационный контроль: трансторакальная эхокардиография в следующие сроки - через 3, 6 месяцев, 1 год после операции, далее 1 раз в год.

Показания к хирургической коррекции с применением гомографтов у детей:

1. Пороки аортального клапана, которым необходима хирургическая коррекция в объеме операции Росса.

2. Повторные кардиохирургические операции.

3. Двустворчатый аортальный клапан с аномалией коронарных артерий.

4. Случаи имплантации кондуита в позицию ствола легочной артерии:

- атрезия легочной артерии с дефект межжелудочковой перегородки;
- общий артериальный ствол;
- корригированная транспозиция магистральных сосудов с ДМЖП и СЛА;
- двойное отхождение сосудов от правого желудочка с ДМЖП и СЛА;
- транспозиция магистральных сосудов с ДМЖП и СЛА;
- Тетрада Фалло (при наличии аномальной коронарной артерии, отсутствии клапана ЛА и эктазии ствола и ветвей ЛА);





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**9 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

- дисфункции алло- и ксенографтов после радикальных коррекций;
- дисфункции нативного и моностворчатого клапанов ЛА после радикальных операций;
- ДОС от ЛЖ с ДМЖП и СЛА.

Противопоказания к хирургической коррекции с применением гомографтов у детей: абсолютных противопоказаний нет.

**3.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

Современная хирургия клапанов сердца развивалась на протяжении десятилетий, чтобы стать стандартом лечения для подавляющего большинства пациентов с хорошим клиническим результатом. Протезирование клапанов сердца вошло в клиническую практику в 60-х годах прошлого века, и с этого времени прогноз у больных с пороками сердца коренным образом изменился. Используемые протезы различаются по многим параметрам, однако основным отличием считается разделение их на 2 типа: механические и биологические. При характеристике любого типа протезов учитываются его гемодинамические свойства, долговечность и тромбогенность. Ранее срок действия имплантируемого клапана, в особенности у детей, был существенно ограничен по двум причинам – клапан не может расти вместе с сосудами растущего организма и высоким уровнем кальцификации клапана с последующим выходом из строя. Первое успешное протезирование клапана человека было выполнено с использованием шарикового механического протеза. В течение короткого времени данный протез был также имплантирован в аортальную и митральную позиции. Однако, для таких протезов были характерны множественные осложнения в виде тромбозов и тромбоэмболий и травмирования эритроцитов крови. Следующая генерация механических протезов в виде моностворчатых и двустворчатых не избавилась полностью от указанных недостатков, характерных для шариковых протезов. Свиные, а впоследствии и бычьи клапаны сердца начали широко использоваться с 1969 года. Для предотвращения реакции после имплантации, их обрабатывали специальными растворами, такими как формалин, глутаральдегид, либо эпоксисоединениями. Это приводило к повреждению коллагена и ранней дисфункции биопротеза. И хотя биологические протезы характеризовались возникновением меньшего числа тромбозов и тромбоэмболий, нежели механические, их основным недостатком явился ограниченный срок службы, особенно в детской кардиохирургической практике. Другой разновидностью протеза клапана сердца является гомографт (аллографт) - имплантируемый протез, который полностью или частично состоит из неживых, специально обработанных тканей человека, включающих сердечные клапаны. Термин «гомографт» используется, когда речь идёт о пересадке от человека к человеку. При пересадке между разными видами, например, от животного к человеку используют термин «ксенографт», при пересадке у одного и того же человека из одной позиции в другую — термин «аутографт» [13].

Первые попытки использования аллографтов относятся к началу XX-го века, когда Alexis Carrel применил сосудистый аллографт в эксперименте на животных. Клиническое использование аллографтов началось значительно позже, когда Gross выполнил пластику коарктации аорты с использованием сосудистого аллографта, а Dubost осуществил пластику инфраренальной аневризмы также с использованием сосудистого аллографта. Первые упоминания об успешном использовании клапанных аллографтов у человека относятся к 1956 году, когда Murray имплантировал донорский аортальный клапан в нисходящую аорту пациенту с недостаточностью аортального клапана. В 1961 году Bigelow имплантировал



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

10 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

аллографт аортального клапана в ортотопическую позицию, однако данная операция завершилась летальным исходом. Duran и Gunning в 1962 году усовершенствовали технику имплантации с использованием обвивного шва. В дальнейшем Donald Ross и Bryan Barratt-Boes независимо друг от друга доложили о начале клинического использования аортальных аллографтов в ортотопической позиции с использованием субкоронарной методики имплантации. Следующим большим шагом в использовании аллографтов стало начало их использования в реконструкции выносящего тракта правого желудочка при его атрезии. Впоследствии аллографты начали широко использовать при более сложных врожденных патологиях, таких как «truncus arteriosus», транспозиция магистральных артерий. Первая операция Росса с использованием аллографта была выполнена в 1967 году. Magdi Yasoub широко использовал не подвергшиеся консервации гомовитальные аллографты, эксплантированные у доноров при мультиорганном заборе. Предпринимались попытки технического упрощения имплантации, а также применения аллографтов в митральной и трёхстворчатой позициях (используя специальные стойки, аналогичные каркасным ксенографтам). Однако, результаты оказались неудачными из-за технических дефектов изготовления клапанных протезов непосредственно в операционной. Считается общепринятым, что аллографты обладают отличными гемодинамическими характеристиками и низкой тромбогенностью, не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии, и значительно снижают риск развития протезного эндокардита. Отрицательными аспектами их использования является ограниченная доступность, более сложная техника имплантации, относительно непродолжительный срок службы (связанный со структурным изменением клапана) [14].

Основные преимущества и недостатки основных видов протезов представлены в таблице 1.

Таблица 1 Преимущества и недостатки основных видов протезов

Тип протеза	Срок службы	Гемодинамические свойства	Риск тромбообразования и дисфункций	Техническая сложность имплантации	Доступность	Устойчивость к инфекции
Механический	Не ограничен	Хорошие	Умеренный	Просто	Доступен	Снижена
Каркасный биопротез	Ограничен	Хорошие	Низкий	Средне	Доступен	Снижена
Бескаркасный биопротез	Ограничен	Прекрасные	Низкий	Достаточно сложно	Доступен	Высокая
Аллографт	Ограничен	Прекрасные	Низкий	Достаточно сложно	Ограниченная	Высокая
Аутографт	Ограничен	Прекрасные	Низкий	Сложно	Доступен	Высокая



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

11 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Используются гомографты в сердечно-сосудистой хирургии в качестве пластического материала для замены клапанов сердца и/или фрагментов сосудов и/или шунтирования сосудов сердечно-сосудистой системы, для коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. Клапан лёгочной артерии (пульмональный) часто используется у детей с ВПС, в то время как аортальный — при разрушении аортального клапана при воспалительном процессе для его замены. Срок нормального функционирования гомографта в аортальной позиции в среднем 10-15 лет, а при имплантации его в выходной отдел правого желудочка (при коррекции сложных ВПС) в 2-3 раза дольше. Существует операция Росса, при которой для протезирования аортального клапана используется собственный клапан легочной артерии, на место которого имплантируется гомографт и операция Росса II, при которой легочный аутографт используется для протезирования митрального клапана, на место которого имплантируется гомографт.

**3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения**

Хирургическое лечение сложных ВПС с применением гомографтов выполняется в тех лечебных учреждениях, где представлены кардиохирургическая, интервенционная и ангиографическая служба. Необходимо соблюдение следующих условий:

- наличие оборудования для криоконсервации;
- помещение для хранения криосохраненных гомографтов, оснащенное системой вентиляции, противопожарной сигнализацией, системой оповещения в случае аварийного размораживания криогенного оборудования;
- наличие всех инструментов/оборудования, необходимых для проведения кардиохирургических операций;
- наличие операционной, оснащенной системой вентиляции, обеспечивающей оптимальные условия для профилактики хирургических инфекций и работы с газами, используемыми при анестезии, размер операционной должен быть достаточным для проведения экстренного кардиохирургического вмешательства;
- наличие инструментов, расходных материалов и оборудования для пункции перикарда, установки плеврального дренажа, ушивания дефектов кровеносных сосудов, торакотомии, стернотомии и искусственного кровообращения. Требуется наличие лаборатории по изготовлению гомографтов, оснащенная система сигнализации и оповещения в случае уменьшения уровня жидкого азота, либо аварийной разморозки морозильной камеры криогенного хранения, операционного отделения, аппарата для проведения искусственного кровообращения, аппарата искусственной вентиляции легких, дефибриллятора, монитора ЭКГ, АД, пульсоксиметрии, мобильного набора для проведения реанимационных мероприятий. Применение во время реконструктивных операций по поводу ВПС криоконсервированных гомографтов требует первично наличие лаборатории для заготовки, обработки и хранения гомографтов, операционного отделения, оснащенного современным оборудованием в асептических условиях с использованием комбинированной анестезии.

Таблица 2 Перечень необходимого оборудования и реактивов

Модель/препарат	Описание
Planer kryo 560-16	Программный замораживатель
Dura cyl 230 LP	Криоцилиндр для жидкого азота
MVE 818-190	Автоматическая морозильная камера для криогенного хранения в



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

12 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

	медицинских и исследовательских лабораториях
CAS Number 67-68-5	DMSO 15% - диметилсульфоксид. Предназначен для криопротекции препаратов
SKU: 01-085-1A	Medium 199 – среда 199. Предназначена для культур клеток и тканей. Хранение -2 + 8 С.

Согласно данным, представленным «Заявителем», необходимого оборудования нет, закуп планируется осуществить по результатам формирования КЗГ для рассматриваемой группы пациентов и утверждения проекта. Также требуется дополнительная стажировка медицинского персонала.

**3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления**

Традиционная техника заключается в пластике пороков заплатыми из фиксированного аутоперикарда, ксеноперикарда (с моностворкой или без), а также в протезировании биологическими или синтетическими кондуитами. Однако лучшие результаты достигаются при применении криосохраненных аллографтов. Клиническое использование криосохраненных аллографтов за счет улучшенных пластических свойств, герметичности и долговечности расширяет возможности выполнения реконструктивных операций при ВПС.

Гомографт не пригоден к использованию и выбраковывается в следующих случаях:

- макроскопические изменения тканей гомографта при гистологическом подтверждении;
- фиброзное изменение тканей гомографта при гистологическом подтверждении с наличием значительных участков фиброза;
- недостаточность клапана гомографта;
- бактериологическая загрязненность гомографта, подтвержденная положительными результатами бактериологических исследований, нарушение целостности криопакета;
- трещины, разрывы стенок гомографта;
- криповреждения биокондуита (образование внутриклеточного льда, обезвоживание клетки) при нарушении температурного режима заморозки.

**3.6. Опыт использования в мире (какие производители)**

Бурное развитие кардиохирургии в 70-е годы XX-го века привело активному использованию аллографтов для коррекции пороков аортального клапана и восходящего отдела аорты. Первые результаты использования свежезаготовленных (гомовитальных) аллографтов показали, что они адекватно корректируют внутрисердечную гемодинамику, существенно снижают риск тромбоэмболических осложнений, не требуют проведения пожизненной антикоагулянтной терапии, улучшают качество жизни оперированных больных. Так, M. Yasoub были доложены следующие результаты имплантации 275 гомовитальных аллографтов: 5-летняя выживаемость составила 92%, а 10-летняя – 85%. 5-летняя свобода от дегенеративных изменений клапана составила 94%, 10-летняя – 89%. Субкоронарная техника имплантации была применена в 147 случаях, а техника «полного корня» – в 128. Первые попытки имплантации гомовитальных аллографтов были сопряжены с риском инфицирования реципиента, поэтому в первой половине 60-х годов прошлого века было начато использование аллографтов, подвергшихся различным методам стерилизации. Однако, применение стерилизации радиацией или химическими агентами сопровождалось снижением долговечности функционирования аллографта в сравнении с гомовитальными аналогами. Подтверждением этому являются



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**13 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

опубликованные в 1988 году результаты имплантации 250 химически стерилизованных аллографтов в период между 1965 и 1972 гг. в клинике Mayo, США с использованием субкоронарной техники. Заготовка аллопротезов осуществлялась в патологоанатомических бюро в течение 18-и часов после констатации биологической смерти донора. После стерилизации аллографты хранились до 4-х недель в питательной среде. Отдалённые результаты протезирования были отслежены в 95% случаев. 10-летняя выживаемость составила 66%, 20-летняя – 38%. 10-летняя свобода от повторных оперативных вмешательств составила 38%, а 20-летняя – всего 5% [15]. Высокий процент повторных вмешательств, связанных с дисфункцией клапана в результате структурной дегенерации ткани, стал результатом обработки раствором бетапропиолактона. В дальнейшем это потребовало использования более щадящих методов стерилизации. Выход был найден во внедрении методов стерилизации с использованием различных комбинаций антибиотиков. В 1987 году Barratt-Voes из Новой Зеландии доложил собственный опыт использования 252-х стерилизованных аллографтов, которые были имплантированы с использованием субкоронарной техники в период с 1968 по 1974 годы. Госпитальная летальность равнялась 6%, общая выживаемость через 10 лет – 57%. Свобода от значительной недостаточности клапана составила 78% через 10 лет и 42% через 14 лет. Автор указывает на 10-летнюю свободу от реопераций в пределах 79%, а 14-летнюю – 54%. Приведенные результаты явились более лучшими, нежели результаты, доложенные ранее с 478 химически обработанными аллографтами, где свобода от значимой протезной недостаточности была менее 40% через 10 лет и менее 20% через 14 лет. Donald Ross в серии из 555-и имплантированных стерилизованных аллографтов с использованием субкоронарной техники имплантации доложил следующие результаты: 20-летняя общая выживаемость – 52%, 10-летняя свобода от значимой недостаточности – 57%, а 20-летняя – 12% [16]. Значительно лучшие результаты после имплантации 249 стерилизованных аллографтов были опубликованы Langley: 10, 15 и 20-и летняя выживаемость составила соответственно 78,5%, 65,7% и 55%; свобода от повторных операций через 10, 15 и 20 лет – 87,9%, 71,7% и 49,7%. В работах более поздних лет также были получены хорошие результаты. Так, в 1999 году опубликованы результаты имплантации 618 аллографтов (127 гомовитальных и 491 антибиотикостерилизованных) за 25-летний период (с 1969 по 1993 годы). Указанные аллографты имплантировались с использованием как субкоронарной, так и техники «полный корень». Госпитальная летальность составила 5%. Общая 10-летняя выживаемость равнялась 67%, 20-летняя – 35%. Однако, по мнению большинства авторов, длительный период хранения стерилизованных аллографтов приводил к уменьшению их долговечности, что требовало поиска других методов консервации. Появление методик криоконсервации, включая программированный метод замораживания, а также разработка криопротекторов позволили сохранять аллографт в течение длительного времени без изменения его морфологической и биологической структуры. В дальнейшем использование техники криоконсервации позволило создать систему тканевых банков. В середине 70-х годов начал развиваться метод криоконсервации аллографтов, который стал коммерчески доступным к 1985 году [17]. Одним из самых больших исследований по использованию криоконсервированных аллографтов является исследование, проводившееся в госпиталях австралийского города Brisbane, где были имплантированы 1022 аллографта в течение 29 лет (124 антибиотикостерилизованных и 898 криоконсервированных). Субкоронарная техника применялась в 635 случаях, техника



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**14 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

включенного цилиндра – в 35-и, а «полного корня» – в 352-х. Госпитальная летальность равнялась 3%, 10-летняя общая выживаемость – 77%, 20-летняя – 42% соответственно. Исследование университета Алабамы из Бирмингема включило 178 криоконсервированных аллографтов, имплантированных в 1981–1991 гг. Заготовка клапанов происходила от мультиорганных доноров. Стерилизация осуществлялась в растворе низких доз антибиотиков, в последующем аллографты криоконсервировались. Госпитальная летальность составила 1%, однолетняя выживаемость – 91%, 8-летняя – 85%. В 1998 году Doty доложил о 93% 10-летней выживаемости после имплантации коммерческих криоконсервированных аллографтов [18]. В 2002 году YanKah опубликовал результаты имплантации 182-х криоконсервированных аллографтов за 13-летний период пациентам с инфекционным или протезным эндокардитом. Госпитальная летальность составила 8,5%, 10-летняя выживаемость – 91% [19]. В 2012 году D. Walter доложил результаты имплантации 276-и аллографтов в Deutsches Herzzentrum Berlin. Период послеоперационного наблюдения составил 20 лет. 5-летняя выживаемость равнялась 79%, 20-летняя – 76% [20].

**3.7. Опыт использования в Казахстане**

В Казахстане операция Росса впервые была проведена в рамках мастер-класса совместно со специалистами из США и Израиля в 2016 году.

**3.8. Затраты/Стоимость**

Стоимость операции на открытом сердце – 2000000тг.

Стоимость необходимого оборудования:

- программный замораживатель Planer kryo 560-16 – 1 штука. Ориентировочная цена - 20,000\$.

- криоцилиндр для жидкого азота Dura cyl 230 LP - 2 штуки. Ориентировочная цена - 10,000\$

- автоматическая морозильная камера для криогенного хранения в медицинских и исследовательских лабораториях MVE 818-190 – 1 штука. Ориентировочная цена - 20,000\$.

- запаиватель пакетов с ножным управлением

- защитная спецодежда

- транспортный контейнер.

**3.9. Правовой статус на территории Казахстана**

Основными юридическими документами, регламентирующими трансплантацию сердца, являются Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» и Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 года № 623 «Об утверждении Правил изъятия, консервации, проведения трансплантации тканей и (или) органов (части органов) от человека к человеку и от животных к человеку». Процедура забора органа для получения гомографтов проводится после обязательного подписания родственниками информированного согласия.

**4. Поиск доказательств**

**4.1. Поиск (Ключевые слова).** Поиск проводился в базах данных MEDLINE, Tripdatabase, CADTH, Embase, NICE, The Cochrane Library, HTAI, Clinical Trials, PubMed по следующим ключевым словам: врожденный порок сердца (congenital heart disease), гомографт (homograft), замена легочного клапана (pulmonary valve replacement), тетрада Фалла



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*15 из 29*

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

(tetralogy of Fallot), исход (outcome), выживание (survival), осложнение (complication), смертность (mortality), экономическая эффективность (cost-effectiveness).

4.2. *Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.).*

В систематическом обзоре Abbas J.R., Noschitzky J.A. (2013г.) был рассмотрен вопрос: какой клапан предпочтительнее при поражении легочного клапана после предшествующей реконструкции тетрады Фалло? Авторами был проведен поиск в MEDLINE с использованием интерфейса PubMed в период с 1950 по январь 2013 гг., в результате которого был обнаружен 141 документ, из которых 13 давали ответ на поставленный вопрос и включали 1102 пациента. Большинство исследований были ретроспективными. 5 статей содержали небольшой размер выборки ( $n < 45$ ), поэтому результаты, представленные в данных исследованиях не могли достичь статистической значимости.

Vliegen et al. провели ретроспективное исследование МРТ сердца у 26 пациентов, перенесших замену легочного клапана после реконструкции, связанной с тетрадой Фалло. Авторы пришли к выводу, что использование гомографтов безопасно и связано с отличными гемодинамическими и клиническими результатами.

Van Straten et al. провели исследование, в которое вошли результаты 25 пациентов, подвергшихся замене легочного клапана гомографтами. Используя данные МРТ сердца в установленные сроки до и после операции они обнаружили, что использование гомографтов приводит к значительному улучшению функционирования легочного клапана. Однако авторы сообщили об очень высоком уровне рецидива легочной регургитации после замены клапана при наблюдении в среднем 18,6 месяцев (диапазон – 17,2-34,9 месяцев).

Kanter et al. провели ретроспективное когортное исследование, в котором сравнивалось использование ксено- и гомотрансплантатов у 93 пациентов, у которых было проведено 100 замен клапана легочной артерии после лечения обструкции оттока из правого желудочка. Анализ свободы от повторной операции и свободы от клапанной дисфункции показал преимущества у ксенотрансплантатов, однако показатели не были статистически значимы.

Oosterhof et al. ретроспективно проанализировали 158 пациентов с тетрадой Фалло, которые впоследствии подвергались замене легочного клапана гомографтом. Результаты показали, что в течение 10 лет была отмечена высокая степень свободы от неблагоприятных событий. Через 10 лет у 53% пациентов отмечалась дисфункция клапана, однако только 26,9% пациентов прошли повторную операцию.

Oosterhof et al. провели общенациональное исследование с 1993 по 2006 гг. За это время 71 взрослый пациент с ранее восстановленной тетрадой Фалло подверглись замене пульмонального клапана. Результаты показали, что использование гомотрансплантатов эффективно и улучшает функциональный класс по классификации NYHA ( $p < 0,05$ ), при сохранении низкой смертности. Степень свободы от повторной операции составила 95,8%, однако данные показатели отмечались в течение короткого срока наблюдения – в среднем 1,6 лет (0,9-5,2).

Sherptong et al. провели проспективное исследование с участием нескольких центров, в которое вошли 90 пациентов. Всем пациентам были имплантированы гомографты. Ранняя смертность составила 0% и 2,2% в течение среднего периода наблюдения 5,5±3,5 года. Отмечался значительный процент неблагоприятных клинических событий, но достаточно



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

16 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

низкий, чтобы считаться приемлемым (14,4%). Свобода от повторной операции составила 94,4%.

Проведенный обзор позволил авторам сделать заключение о том, что гомографты хорошо функционируют в легочном положении у пациентов с предшествующей реконструкцией по поводу тетрады Фалло. Данный факт наиболее отчетливо отмечался в крупных исследованиях, в которых пациентам были использованы только гомографты. Было высказано предположение о преимуществе гомографтов перед ксенографтами, но эти данные не были подтверждены статистическими данными. В 2-х статьях было отмечено преимущество ксенографтов над гомографтами, но эти данные тоже не имели статистического подтверждения. По данным авторов, нельзя исключать и влияние смещающих факторов, к которым можно отнести сроки операции, возраст пациента, размер клапана, иммунологические факторы, оперативную сложность, а также послеоперационный градиент. Для более убедительных выводов, авторы рекомендуют проведение новых исследований со сравнением объективных клинических параметров [21].

Skoglund K. с соавт. (2016г.) представлен систематический обзор, в котором сообщались результаты реконструкции пути оттока из правого желудочка гомографтами у взрослых пациентов с ВПС. Поиск был проведен в базах данных Cochrane и PubMed с момента их создания до мая 2012 г. с обновлением данных в 2015 г. В работу были включены исследования с участием более 50 пациентов со средним возрастом более 18 лет. Было включено 6 исследований с 560 пациентами. Из 6-ти работ, 3 были сериями случаев, одно из них было проспективным когортным, а одно – проспективным многоцентровым когортным исследованием. Было также одно исследование реестра CONCOR. 5 из 6 исследований включали пациентов с тетрадой Фалло. 5 исследование включало смешанную когорту врожденных пороков правого сердца, а 2 исследования включали только пациентов с повторной операцией при регургитации легочного клапана. Чаще использовались криоконсервированные легочные гомографты.

Таблица 3 Влияние на смертность, позднюю смертность и безрецидивную выживаемость

Автор публикации, год (n)	Ранняя смертность (%)	Поздняя смертность	Безрецидивная выживаемость
Hazekamp, 2001 (51)	2	4% в 1,7 года	
Oosterhof, 2006 (158)		2% в 5,1 года	88% через 5 лет, 78% - через 10 лет, 68% - через 15 лет
Troost, 2007 (68)	2,9	8,8% - 8,4 года	92% через 5 лет, 79% - через 10 лет, 69% - через 15 лет
Nordmeyer, 2009 (60)	0	0% на 3,3 года	95% в 3,3 года
Scherptong, 2010 (90)	0	2% за 5,5 года	89% - через 5 лет, 78% - через 10 лет
van de Woestijne, 2011 (133)	1,5	8% за 8,1 года	80% через 10 лет, 67% - через 15 лет





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**17 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Ранняя смертность означает внутрибольничную или смертность в течение 30 дней. Безрецидивная выживаемость определяется как свобода от повторной операции или повторного вмешательства.

Средняя выживаемость без событий в исследовании Troost составила 14,6 лет (12,9-16,2). Точечные оценки поздней смертности были проанализированы во всех исследованиях со средним сроком наблюдения в диапазоне от 1,7 до 8,4 лет. Функциональный класс по классификации NYHA был рассмотрен в 3-х исследованиях. Hazekamp и др. проанализировали результаты 43 пациентов до и после операции, у которых отмечалось значительное улучшение функционального класса с 2,3 до 1,4. Также отмечалось статистически значимое улучшение классов в исследовании Scherptong et al. – от 2,4 до 1,3. Исследование van de Woestijne показало, что более 90% пациентов имели I или II функциональный класс NYHA в долгосрочной перспективе. Hazekamp и др. также оценивали продолжительность QRS и обнаружили, что данный комплекс остается неизменным после имплантации гомографтов. Послеоперационное удлинение интервала QRS (>180 мс) и отсутствие его уменьшения после замены легочного клапана было оценено Scherptong и др., которые показали, что это является основным предиктором неблагоприятного послеоперационного исхода до 9 лет. Hazekamp и др. провели эхокардиографическое исследование 51 пациенту из-за легочной регургитации. При послеоперационном наблюдении 96% имели умеренную легочную регургитацию. Oosterhof et al. сообщили данные предоперационной и послеоперационной оценки ЭХОкардиографии. До операции у 48% пациентов (56/116) была значительная регургитация и у 15% (19/105) был клапанный стеноз легочной артерии с пиком доплеровского градиента более 40 мм рт.ст. При 5-ти и 10-ти летнем наблюдении средний максимальный доплеровский градиент составил 26 и 35 мм рт.ст. соответственно. При наблюдении в среднем 4,1 года значительные регургитация или легочный стеноз может предсказать неблагоприятные события в одномерном регрессионном анализе Кокса. Предоперационные данные МРТ были доступны в 74 из 175 операциях в исследовании Oosterhof et al. Однако послеоперационные данные были не доступны. Дооперационный средний индексированный конечный диастолический объем правого желудочка составлял  $173 \pm 42$  мл/м<sup>2</sup>, а конечный систолический объем составлял  $103 \pm 36$  мл/м<sup>2</sup>, средняя фракция выброса правого желудочка составляла  $42\% \pm 10\%$ . Nordmeyer и др. исследовали картину изменений в гомографте, используя МРТ. Эксцентричное направление и острый угол искажения указывали на изменение геометрии гомографта, что было связано с развитием несостоятельности клапана. Таким образом, раннее увеличение пиковой скорости послеоперационного систолического градиента может предсказывать неблагоприятные события и ускоренную дегенерацию. Асимметричная геометрия, измеренная с помощью МРТ, была связана с развитием несостоятельности клапана. Исследование Oosterhof et al. включало также данные о том, что 4 пациентки были беременны после операции и было установлено, что у них не отмечалось увеличение риска неудачи гомографта. Авторы обзора пришли к выводу, что для принятия квалифицированных решений в отношении пожизненного управления гомографта, необходимо проведение дальнейших исследований [22].

С целью оценки средних результатов децеллюлярных аллографтов после реконструкции пути оттока из правого желудочка у детей в возрасте до 12 лет, было проведено исследование da Costa FDA с соавт. (2017г.). Период наблюдения – с 2006 по 2016 гг. 20 пациентов с более чем 5-ти летним наблюдением оценивали клинически, эхокардиографически, а также с



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**18 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

помощью компьютерной томографии для определения диаметра аллогraftа и кальцификации. Повреждение структуры клапана определялось как любой пиковый градиент выше 40 мм рт.ст. и/или недостаточность средней или тяжелой степени. Неисправность аллогraftа определялась как потребность в повторной имплантации аллогraftа. В исследование было включено 59 пациентов со средним возрастом 6 лет (диапазон 0,01-12 лет). Наиболее распространенной операцией была операция Росса (34%). Среднее клиническое наблюдение было 5,4 года (2,8 года) и составило 94%. В 8 лет только 2-м пациентам требовалось повторное вмешательство с 90,9% свободой от данного события. Нарушение структуры клапана отмечалось у 13 пациентов - 5 из-за стеноза и 8 из-за недостаточности, со свободой от ухудшения структуры клапана из-за любой причины 64,9% в течение 8 лет. Позднее изучение на компьютерной томографии продемонстрировало отсутствие или минимальную кальцификацию протеза. Таким образом, авторы пришли к выводу, что для реконструкции аллогraftами оттока из правого желудочка у детей в первые 10 лет после операции, характерны низкая частота ухудшения структуры клапана и разрушения протеза. Однако, эти данные, по мнению авторов, необходимо подтвердить в более крупных исследованиях и с более длительным сроком наблюдения [23].

Costa F.D. с соавт. (2017г.) представлены долгосрочные результаты операция Росса у 129 пациентов среднего возраста в период с 1995 по 2016 гг. Средний возраст пациентов 47,2±5,2 года. Реконструкция правого желудочка проводилась криоконсервированными (n=45) или децеллюлярными аллогraftами (n=84). Средняя продолжительность наблюдения составила 8,4±5,3 года. Авторами были проанализированы ранняя и поздняя летальность, а также события, связанные с клапанами и необходимость повторной операции. Результаты исследований показали, что ранняя смертность составила 1,6%, а поздняя выживаемость 87,6% за 16 лет. Было проведено 4 повторные операции на легочном аутоотрансплантате (96% свобода за 16 лет) и 2 на легочных аллогraftах (99% свобода за 16 лет). 16 летняя свобода от более легкой аортальной недостаточности и более позднего диаметра корня > 45 мм составила 64 и 71% соответственно. Пациенты с предоперационной диагностикой аортальной недостаточности подвергаются большему риску этих осложнений. Среди аллотрансплантатов децеллюлярные аллогraftы показали лучшую свободу от дисфункции клапанов. Полученные результаты подтверждают данные о том, что операция Росса играет важную роль в лечении пациентов среднего возраста с поражением аортального клапана, особенно при аортальном стенозе [24].

Huygens SA. с соавт. (2016г.) представили всесторонний и современный обзор результатов после замены аортального клапана с использованием биопротезов или аллотрансплантатов, о которых сообщалось в последние 15 лет. Был проведен систематический обзор исследований, опубликованных за период с 2000 по 2015 гг. Критериями включения были наблюдательные или рандомизированные клинические исследования, в которых сообщалось об итогах замены аортального клапана биопротезами (со стентированием или без) или аллотрансплантатами с или без шунтирования коронарной артерии; с размером выборки  $n \geq 30$  и средней продолжительностью наблюдения  $n \geq 5$  лет. В исследование в общей сложности было включено 56 работ с биопротезами и 14 исследований с аллогraftами, включающими 55 712 и 3872 пациентов и 349840 и 32419 пациента-лет соответственно. Авторы объединили ранний риск смертности и частоту возникновения связанных с кондуитом событий, повторное вмешательство и позднюю смертность. Были проведены анализ чувствительности, метарегрессии. Объединенный риск ранней смертности для биопротезов и аллогraftов



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

19 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

составил 4,99% (ДИ 95%; 4,44-5,62) и 5,03% (ДИ 95%; 3,61-7,01) соответственно. Коэффициент поздней смертности составлял 5,7%/пациента-лет (ДИ 95%; 4,99-5,62) для биопротезов и 1,68%/пациента-лет (ДИ 95%; 1,23-2,28) для аллографтов. В большинстве результатов, по данным авторов, отмечалась значительная гетерогенность. Метарегрессионный анализ выявил ковариаты, которые могли бы объяснить гетерогенность: период имплантации; тип клапана, возраст пациента, пол, предварительное вмешательство, класс III/IV по NYHA, сопутствующее аортокоронарное шунтирование, дизайн исследования и др. Результаты данного систематического обзора, по мнению авторов обзора, помогут пациентам и врачам в выборе подходящего клапана, а также в прогнозировании результатов пациентов и оценке рентабельности замены аортального клапана биопротезами или аллографтами [25].

Heidary Rouchi A. и др. (2016г.) были представлены данные по оценке долговечности и исходов при применении гомографтов из Иранского тканевого банка. Ретроспективно были оценены доимплантационные, периоперационные и последующие данные 400 пациентов, которым имплантировались криоконсервированные гомографты (222 легочных и 178 аортальных) с 2006 по 2015 гг. Среднее время наблюдения составило 49,8 месяцев. Средний возраст на момент имплантации составлял 11 лет. Общая смертность в течение 10 лет составила 21% (84/400), в т.ч. 66,7% ранняя (30 дневная смертность – 56/84) и 33,3% в поздние сроки (28/84). Общая частота поздних осложнений составила 2%. Среднее время выживания составило 120 месяцев (95%; ДИ 83,3-156,6). Легочные протезы оказались более долговечными ( $p < 0,001$ ), а вероятность выживаемости гомографтов малого размера была ниже ( $P 0,008$ ). 1, 5 и 10-летняя выживаемость гомографтов составила 82, 76 и 73% соответственно. Авторы пришли к выводу, что гомографт функционирует удовлетворительно с низкой частотой осложнений [26].

Sarikouch S. с соавт. (2016г.) было проведено сравнительное исследование децеллюлярных свежих легочных гомографтов (ДСЛГ), имплантированных для замены легочного клапана, с криоконсервированными гомографтами (КГ) и венозным аутоотрансплантатом (ВА). В общей сложности в период с января 2005 по сентябрь 2015 гг. были имплантированы ДСЛГ 93 пациентам (58 мужчин и 35 женщин), которые сравнивались с результатами, полученными у 93 пациентов с КГ и ВА. Средний возраст при имплантации составил  $15,8 \pm 10,21$  года (КГ  $15,9 \pm 10,4$ ; ВА  $15,6 \pm 9,9$ ), а средний диаметр ДСЛГ составлял 23,9 мм (КГ  $23,3 \pm 3,6$ ; ВА  $19,9 \pm 2,9$ ). Проводилось 100% наблюдение за ДСЛГ, включая 905 обследований со средним сроком наблюдения  $4,59 \pm 2,76$  лет (КГ  $7,4 \pm 5,8$ ; ВА  $6,4 \pm 3,8$ ), что составило 427,7 пациента в год (КГ 678,3; ВА 553,0). Наиболее частой патологией была тетрада Фалло (ДСЛГ 50,5%; КГ 54,8%; ВА 68,8%). Через 10 лет, скорость свободы от имплантации составила 100% для ДСЛГ; 84,2% для КГ ( $p=0,01$ ) и 84,3% для ВА ( $p=0,01$ ); свобода от имплантации и максимальный градиент давления через клапан  $\geq 50$  мм рт.ст. отмечались у 86% с ДСЛГ, 64% для КГ и 49% для ВА ( $p < 0,001$ ), свобода от инфекционного эндокардита составила 100% для ДСЛГ,  $97,3 \pm 1,9\%$  для КГ ( $p=0,2$ ) и  $94,3 \pm 2,8\%$  для пациентов с ВА ( $p=0,06$ ). Авторы пришли к заключению, что применение ДСЛГ для реконструкции легочного клапана приводит к снижению частоты повторных операций по сравнению с КГ и ВА [27].

Выбор протеза клапана для замены аортального клапана (АК) у молодых пациентов является сложной задачей. Децеллюлярные гомографты показали отличные результаты при имплантации их в легочный клапан. В проспективном обсервационном исследовании Tudorache



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*20 из 29*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

И. с соавт. (2016г.) сообщили клинические результаты использования децеллюлярных гомографтов АК у детей и молодых людей. Было проведено проспективное обсервационное исследование, в которое вошли 69 пациентов (44 мужчин) со средним возрастом  $19,7 \pm 14,6$  лет (в диапазоне 0,2-65,3). У 18 пациентов длинный гомографт аортального клапана использовался для одновременной замены расширенной восходящей аорты в качестве расширенной замены корня аорты. 4 пациентам была проведена одновременная замена легочного клапана децеллюлярным гомографтом. 39 пациентам (57%) в общей сложности были проведены 62 операции. Среднее время перекрестного зажима аорты в отдельных случаях составило  $129 \pm 41$  мин. Была одна смерть, не связанная с имплантацией клапана. Средний диаметр аортального клапана составлял  $22,4 \pm 3,7$  мм (диапазон 10-29 мм), средний пиковый градиент составлял  $14 \pm 15$  мм рт.ст., а средний уровень аортальной регургитации составил  $0,6 \pm 0,5$ . В течение наблюдения за пациентами дилатации клапанов не отмечалось, общее время наблюдения составило 140,4 лет, в среднем  $2,0 \pm 1,8$  года, максимум 7,6 лет. У 1 пациента гомографт малого размера (10 мм при имплантации) был заменен через 4,5 года из-за стеноза на 17 мм гомографт без осложнений. Кальфикация и другие гистологические изменения не отмечались. По мнению авторов исследования, децеллюлярные гомографты являются хорошей альтернативой при аортальном пороке у молодых пациентов [28].

Koolbergen DR. (2016г.) описал в своей работе когорту из 152 детей, которым были имплантированы либо малогабаритный гомографт, либо гомографт уменьшенного размера для реконструкции пути оттока из правого желудочка. Уменьшение размеров гомографтов взрослого человека путем создания двустворчатого клапана является известной стратегией преодоления нехватки малогабаритных гомографтов. В ретроспективном анализе были описаны 2 группы, которые были сопоставимы по количеству и характеристикам пациентов. Детям 1 группы были имплантированы малогабаритные гомографты, 2-й группе - взрослый гомографт меньшего размера. Выбор типа трансплантата был случайным и зависел только от доступности. Между группами существовало 2 значительных различия: в 1 группе большинство гомографтов имели аортальное происхождение (57%), тогда как во 2 группе их было всего 27%; во-вторых, добавление политетрахлорэтилена (ПТХЭ) было использовано в 41 и 63% соответственно. Обе группы имели определенный процент трансплантатов с z-критерием ниже 1 – 21,3 и 24,4% соответственно. Конечной точкой была определена неудача гомографта по любой причине – стеноз, недостаточность или эндокардит. Свобода от неудачи в 1 и 2 группах составила  $4,6 \pm 2,6$  и  $95,2 \pm 2,7\%$  через 1 год,  $87,2 \pm 4$  и  $78,7 \pm 5,5\%$  через 5 лет и  $68,6 \pm 6,6$  и  $61 \pm 7\%$  при 10 летнем наблюдении соответственно ( $p=0,3$ ). Z-критерий в момент выхода из строя гомографта был -0,98 в обеих группах. Факторами риска неудачи гомографтов при однофакторном анализе были расширение гомографта трансплантатом из ПТХЭ или общая реконструкция артериального ствола, в то время как многофакторный анализ показал, что значение z-критерия ниже 1 и возраст менее 1 года во время имплантации были предикторами высокого риска несостоятельности гомографтов. Автор работы указал, что на положительный эффект имплантации влияют много факторов, чем просто недостаточность гомографта. Почти все исследования, касающиеся реконструкции пути оттока из правого желудочка, как замечает Koolbergen, являются наблюдательными и отражают современную клиническую практику. Поэтому исследования с достаточным числом пациентов и последующим длительным



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*21 из 29*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

наблюдением, имеют свою ценность, в связи с чем, необходимы проспективные рандомизированные исследования для разработки качественных рекомендаций [29].

С целью анализа различий в долговечности между гомографтами и бычьим трансплантатом, Sandica E. и др. (2016г.) провели сравнительное многоцентровое исследование результатов пациентов с имплантацией в легочной позиции в 2 центрах. В период с 1985 по 2012 годы было имплантировано в общей сложности 444 ксено- и 267 гомографтов, было проведено 738 послеоперационных исследований. Оценка включала стратифицированные по возрасту анализы Каплана-Майера, модель регрессии Кокса и графики состояния времени, а также свободу от различных осложнений в виде стеноза, недостаточности или их сочетания. Как показали результаты работы, долговечность ксенографтов у детей и молодых людей не уступает гомографтам. В среднем за первые 12 лет после имплантации в возрастной группе менее 25 лет фактически отмечались преимущества ксенографтов. Средняя доля пациентов моложе 25 лет, у которых клапаны не были эксплантированы, постоперационные стеноз, недостаточность или их сочетание были на 10% выше у реципиентов ксенографтов, чем при применении гомографтов. Авторы пришли к выводу, что у пациентов моложе 25 лет, использование бычьих трансплантатов более благоприятно, чем применение гомографтов [30].

Petri G. с соавт. (2015г.) в сравнительном исследовании оценили безопасность и долговечность криоконсервированных гомографтов при реконструкции правого желудочка и сравнили результаты с использованием стандартных или бикуспидальных аллотрансплантатов. В период с февраля 2000 по сентябрь 2014 гг. в общей сложности 53 пациента прошли первичную реконструкцию пути оттока из правого желудочка с использованием стандартного (n=40) или бикуспидального (n=13) криоконсервированных гомографтов. Средний возраст во время операции составлял 15,5 месяца (диапазон 1-419,06 месяцев), а вес тела – 8,5 кг (4,1-71 кг). Средний размер стандартного гомографта составлял 17,5 мм (диапазон – 10-25 мм), тогда как средний размер бикуспидального гомографта составлял 16 мм (14-22 мм). Наблюдение было завершено у 91,4% пациентов со средней продолжительностью 30,11 месяцев (0,26-161,26). Анализ данных включал первичный диагноз, тип операции, возраст, размер клапана, потребность в повторном вмешательстве и выживаемость. Результаты показали, что 2 пациента со стандартными гомографтами умерли в раннем послеоперационном периоде (3,7%), но смерть не была связана с имплантацией. 5-ти летняя выживаемость и 10-летняя свобода от повторного вмешательства составили 91% (74,7-97,2%) и 53,6 (97-33,2%) соответственно. Замена клапана правого желудочка была проведена у 14 пациентов (26,4%) в среднем интервале 44,5 месяца (14,93-162,46 месяца). Среди этих пациентов 4 ребенка (30,7%) получили бикуспидальный гомографт, а 10 (25%) – стандартный гомографт. Причинами повторного вмешательства были стеноз в 6 случаях (43%), регургитация на клапане у 2 детей (14,2%), стеноз кондуита и регургитация у 2-х (14,2%), стеноз дистального анастомоза, включая бифуркацию легочного ствола – у 4 (28,6%). Полученные результаты свидетельствуют о том, что бикуспидальные гомографты могут быть хорошей альтернативой стандартным с точки зрения свободы от повторного вмешательства. Бикуспидальные гомографты, по мнению авторов, могут быть использованы у маленьких детей с пороками пути оттока из правого желудочка при отсутствии стандартных гомографтов соответствующего размера [31].

Etnel JR. с соавт. (2016г.) представили систематический обзор и мета-анализ результатов замены аортального клапана у детей. В исследование вошли публикации с января 1990 по май



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

22 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

2015 года. Всего в обзор включены 34 публикации, в которых сообщается о 42 когортах: 26 с операцией Росса (n=2409), 13 с заменой аортального клапана на механический протез (n=696) и 3 относительно замены аортального клапана гомографтами (n=224), исследований с использованием биопротезов, соответствующих критериям включения, не было. Средний возраст пациентов составлял 9,4; 12,8 и 8,9 лет соответственно. Средняя продолжительность наблюдения составила 6,6 лет. Операция Росса была связана с более ранней (4,20%; ДИ 95%; 3,37-5,22 против 7,34%; ДИ 95%; 5,21-10,34 против 12,82%, ДИ 95%; 8,91-18,46) и поздней смертностью (0,64%/год; ДИ 95%; 0,49-0,84 против 1,23%/год; ДИ 95%; 0,85-1,79 против 1,59%/год; ДИ 95%; 1,03-2,46) по сравнению с заменой аортального клапана на механический протез и гомографт соответственно. Между операцией Росса и механическим протезом наблюдалась статистически достоверная частота повторной операции (1,60%/год; ДИ 95%; 1,27-2,02 против 1,07%/год, 95% ДИ, 0,68-1,68 соответственно), замена аортального клапана гомографтом ассоциировалась со значительно более высокой частотой повторной операции (5,44%/год; ДИ 95%; 4,24-6,98). Операция Росса ассоциировалась с рецидивом и составляла 1,91% в год (ДИ 95%; 1,50-2,44). По данным авторов, данный систематический обзор показал, что все имеющиеся в настоящее время способы замены аортального клапана связаны с субоптимальными результатами у детей, что отражает необходимость поиска надежных и долговечных методов реконструкции аортального клапана у данной категории пациентов [32].

У пациентов после реконструкции тетрады Фалло множественные повторные операции или чрескожные вмешательства после замены легочного клапана могут быть необходимы из-за ограниченной долговечности гомографта. Цель многоцентрового исследования Вокта JP. и др. (2015г.) состояла в том, чтобы предоставить модели риска устойчивости гомографта при замене легочного клапана. Были представлены результаты ретроспективного многоцентрового исследования, включающее пациентов с тетрадой Фалло, которые прошли реконструкции в возрасте старше 12 лет. Дисфункция гомографта определялась при развитии умеренной легочной регургитации или легочного стеноза (градиент давления  $\geq 36$  мм рт.ст.) по оценке эхокардиографии. Повторное вмешательство определяли как повторную операцию или чрескожное вмешательство. В общей сложности были включены 153 пациента с тетрадой Фалло (62% мужчин со средним возрастом на момент операции  $31 \pm 11$  лет, легочный гомографт 96%, наблюдение 9,6 лет (5,9-13,3)). Средняя свобода от дисфункции гомографта и повторного вмешательства через 10 лет составила 74 и 89% соответственно. При многовариантном анализе пропорциональных рисков Кокса послеоперационный градиент давления составил  $\geq 20$  мм рт.ст. (6,52, ДИ 95%; 3,09-13,7), послеоперационная легочная регургитация класс  $\geq 1$  (3,13; ДИ 95%; 1,45-6,74) и возраст на момент операции  $< 18$  лет (3,52; ДИ 95%; 1,64-7,53) были независимыми предикторами для дисфункции гомографта. У пациентов без какого-либо фактора риска 10-летняя свобода от дисфункции гомографта и повторного вмешательства отмечались в пределах 91 и 96% соответственно, в отличие от пациентов с  $\geq 2$  факторами риска – 25 и 73% соответственно. Авторы пришли к выводу, что индивидуальное прогнозирование долговечности гомографта у пациентов с тетрадой Фалло может быть основано на ранней послеоперационной эхокардиографии. У пациентов без ранних регургитации или стеноза, дисфункция гомографтов и повторное вмешательство могут не отмечаться в первые 10 лет послеоперационного наблюдения [33].



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*23 из 29*

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Факторы, влияющие на замену аллогraftов, все еще обсуждаются, среди них – гендерное несоответствие. Поэтому Böll VM. и др. (2015г.) изучили влияние гендерного несоответствия аортальных гомогraftов. В период с июня 1992 по август 2009 гг. 363 взрослым пациентам были имплантированы аортальные или легочные гомогraftы в аортальной позиции. У 350 пациентов были исследованы следующие комбинации – реципиент и донор мужского пола (n=193), реципиент мужского пола, донор женского (n=64), реципиент женского пола, донор мужского (n=47), реципиент и донор женского пола (n=46). Общая смертность составила 18,5%. В обще сложности 95 пациентов (27,1%) нуждались в повторной операции во время наблюдения (среднее общее время наблюдение составило 8,1 года). Безрецидивная выживаемость реципиентов, не совместимых по половому признаку существенно не отличалась в сравнении с пациентами, которым применялись гендерсовместимые гомогraftы. Эхокардиографическая эффективность клапана гомогraftа при дальнейшем наблюдении не была хуже в случае гендерной несовместимости, по сравнению с применением гендерсовместимых гомогraftов. Поэтому авторы пришли к выводу, что нет существенной разницы между гендерно несовместимыми и гендерно подобранными гомогraftами относительно смертности, необходимости повторной операции и эхокардиографической функции гомогraftов. Ограничениями исследования, по мнению авторов, является его ретроспективный дизайн и отсутствие иммуногистохимических данных для определения наличия жизнеспособных клеток в эксплантированных клапанах [34].

Da Costa FD. с соавт. (2014г.) были представлены долгосрочные результаты операции Росса, касающиеся повторных операций, поздней функции легочных аутотрансплантатов и правосторонних легочных аллогraftов. В период с мая 1995 по июля 2013 гг. 414 пациентов со средним возрастом 30,8±13,1 лет была проведена операция либо с заменой корня (n=356), либо техникой включения (n=58). Наиболее распространенной причиной был двустворчатый клапан (n=206, 49,8%). Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от типа аллотрансплантата, используемого для реконструкции: в группе 1 (n=204) реконструкцию проводили криоконсервированными аллогraftами; во 2 группе (n=44) криоконсервированными аллотрансплантатами, которые децеллюлировали дезоксихолевой кислотой; в 3 группе (n=42) криоконсервированными аллотрансплантатами, которые децеллюлировали додецилсульфатом натрия, а в группе 4 (n=124) были использованы свежие аллотрансплантаты, децеллюлированные с помощью додецилсульфата. Среднее время наблюдения составило 8,2 ±5,2 года (97,7%). В дополнение к продольным результатам, определенным с помощью анализа Каплана-Майера, для определения предикторов отказа клапана использовался логарифмический тест и регрессионный анализ Кокса. В результате, ранняя смертность составила 2,7%, а поздняя выживаемость 89,3% в течение 15 лет наблюдения. Было проведено 22 повторные операции легочных аутотрансплантатов (90,7% свободы в течение 15 лет) и 15 легочных гомогraftов (92,5% свободы за 15 лет). Уровень свободы от более легкой аортальной недостаточности составлял 73,1% через 15 лет. 33 пациента в более позднем периоде имели диаметр корней > 45 мм, что соответствует скорости свободы 72,4% в течение 15 летнего периода наблюдения. Пациенты с аортальной недостаточностью и расширенным корнем аорты, особенно мужчины, подвергались большему риску развития данных осложнений. Среди правосторонних аллотрансплантатов свежие децеллюлярные гомогraftы показали значительно большую свободу от дисфункции структуры клапанов. По данным авторов, операция Росса обеспечивает



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

24 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

долгосрочную выживаемость и низкую частоту повторных операций в течение 15 лет. Мужчины с расширенным корнем аорты и аортальной недостаточностью подвергаются повышенному риску поздней недостаточности и расширения корня [35].

Цель исследования Vogt F. с соавт. (2013г.) – оценить влияние на результаты имплантации гомографтов в аортальном положении совместимости по группе крови. В период с 1992 по 2009 гг. 363 взрослым пациентам со средним возрастом 52 года были имплантированы гомографты в аортальной позиции. Группа крови доноров и реципиентов были получены для 335 пациентов. 63% пациентов были совместимы по группе крови (n=212), 37% (n=123) были несовместимы. По результатам исследования, общая безрецидивная выживаемость составила 55,5% (n=186). В группе совместимых пациентов безрецидивная выживаемость составила 84,1% через 5 лет и 63,3% через 10 лет. В группе не совместимых пациентов безрецидивная выживаемость составила 79,4% через 5 лет и 51,8% через 10 лет. 28,5% (n=35) АВО-несовместимых и 25,5% (n=54) АВО-совместимых потребовалась повторная операция. Среднее время для повторной операции в группе совместимых пациентов составляло 97,3 против 90 месяцев в группе несовместимых. За 17 лет исследования, как указывают авторы, не было ни одного статистически значимого различия в отношении выживаемости среди групп по АВО-совместимости. По мнению авторов, нет необходимости использовать АВО-совместимые гомографты для замены аортального клапана у взрослых. Для подтверждения данных результатов необходимы гистологические и иммуногистохимические анализы [36].

Приведенные данные касательно эффективности имплантируемых гомографтов находят свое подтверждение и в работах других авторов [37, 38, 39, 40, 41].

**4.3. Безопасность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)**

В некоторых из описанных выше исследований приводятся результаты изучения безопасности данной технологии.

Meru SM. с соавт. (2016г.) в сравнительном исследовании определили заболеваемость и факторы риска эндокардита и повторного вмешательства у пациентов после реконструкции легочного ствола. Были включены все имплантации легочного клапана в период с 1995 по 2014 годы. Свобода от эндокардита, повторного вмешательства и замены были проанализированы методом Каплана-Майера и параметрических моделей регрессии выживаемости. В общей сложности 586 пациентам были имплантированы 792 клапана, в т.ч. 289 (36%) легочных гомографтов, 121 (15%) аортальных гомографтов, 245 (31%) бычьих и 137 (17%) свиных трансплантатов. Было 474 (60%) первичных размещений и 318 (40%) замен. Медиана продолжительности наблюдения составила 7 лет. Через 5 лет после операции отмечалось развитие эндокардита 23 клапанов. Использование бычьих клапанов было единственным значимым фактором риска, связанным с развитием эндокардита (ОШ 9,05; ДИ 95%; 2,6-31,8) в сравнении с гомографтами. Однако использование бычьих клапанов было связано с более низким риском повторного вмешательства (p<0,0001) и замещения (p=0,0002). Факторы, связанные с большим риском как замены, так и повторного вмешательства были связаны с ранним возрастом и меньшим размером кондуита. Авторы пришли к заключению, что бычьи трансплантаты связаны со значительно большим риском позднего эндокардита, но с более низкой вероятностью повторного вмешательства по сравнению с другими трансплантатами.





**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№-221 от 7 ноября 2017 г.**

**25 из 29**

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

Риск развития эндокардита и повторного вмешательства должны быть сбалансированы во время выбора типа трансплантата. Антибиотикопрофилактика и высокий индекс подозрения на эндокардит оправданы у пациентов с бычьим трансплантатом [42].

Долговечность гомографтов, по мнению Neumann A. и др. (2014г.), определяется ответом иммунной системы реципиентов в ответ внедрение аллогенных антигенов. Свежие децеллюлярные легочные гомографты продемонстрировали многообещающие ранние результаты при замене легочного клапана у детей и молодых людей и потенциально помогли избежать значительной активации иммунной системы, поскольку 99% донорской ДНК удаляется в процессе децеллюляции. Несмотря на то, что гуморальный иммунный ответ на децеллюлярные гомографты изучался, в настоящее время отсутствует информация о клеточном иммунном ответе. В своей работе авторы проанализировали образцы крови пациентов, перенесших замену легочного клапана до, после и через 3 года после имплантации. Подсчет абсолютного количества и процентов зрелых Т-(CD3(+)), В-(CD19(+)) и природных клеток-киллеров (CD16(+)/CD56(+)), а также Т-хелпер- (CD4(CD4+)) и цитотоксических Т-клеток (CD8 (+)), определяли путем сортировки клеток, активированных флуоресценцией. В период с мая 2009 по сентябрь 2013 гг. было проанализировано 199 образцов крови, взятых у 47 пациентов со средним возрастом при имплантации 16,6±10,8 лет. Гемодинамические показатели были превосходными у всех, кроме одного пациента; ни одного случая смертности или замены клапана не отмечалось. Кратковременное наблюдение выявило значительное послеоперационное снижение количества большинства подтипов с восстановлением через 3 месяца. Авторами сделан вывод о том, что отсутствие клеточного иммунного ответа у пациентов, которым были имплантированы гомографты, подтверждает концепцию, что децеллюлярность может служить основой для аутологичной регенерации [43].

4.4. *Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.). Результаты экономической оценки.*

Чтобы сравнить клиническую и экономическую эффективность криоконсервированных свежих или коммерческих гомографтов, был проведен обзор Lever CG. и др. (1995г.) в период с января 1990 по декабрь 1993 гг. Последующее наблюдение составило в среднем 12 месяцев (1-37 месяцев). 43 пациента получили 47 гомографтов – 18 в положении аорты и 29 в легочной позиции. Оценивались выживаемость пациентов, актуарная свобода от повторной операции и доплеровская эхокардиографическая оценка градиента. Экономическая эффективность оценивалась путем официальной оценки затрат на свежие гомографты по сравнению с текущими ценами на коммерчески подготовленные клапаны. За период наблюдения отмечались 4 летальных случая. 4 клапана были удалены, свобода от повторной операции через 3 года составила 100% для аортального клапана и 85% при реконструкции легочного ствола. Эхокардиографическое исследование 34 оставшихся пациентов показало отсутствие или умеренную степень недостаточности 24 кондуитов, умеренную недостаточность 8 клапанов и тяжелую, но клинически не значимую недостаточность 2 клапанов. Стоимость подготовки свежих гомографтов составил 1363\$ по сравнению с 5040\$ для коммерчески подготовленных кондуитов, стоимость экономии для группы составила 172819\$. Авторы пришли к выводу, что приготовление гомографтов на месте является экономически выгодным и позволяет значительно снизить затраты [44].



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан*

*Центр рациональной клинической практики*

*Отдел оценки медицинских технологий*

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*26 из 29*

*Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии*

Результаты исследований с применением криоконсервированных аллографтов для лечения инфекционного эндокардита показали, что артериальные гомографты улучшают исход у пациентов с сосудистыми инфекциями. Vogt PR. и др. (1998г.) представили результаты 72 пациентов с микотическими аневризмами (n=29) или инфицированными сосудистыми протезами грудного (n=43) или брюшного (n=46) отделов аорты с использованием протезного материала (n=38) или криоконсервированных гомографтов (n=34). Использование криоконсервированных артериальных гомографтов, как показали результаты исследований, превосходило обычную хирургию с точки зрения выживаемости, связанной с заболеванием (p=0,008), безрецидивной выживаемости без повторной операции (p=0,0001), продолжительности интенсивной терапии в год (медиана 1 против 11 дней, диапазон от 1 до 42 против 2-120 дней, p=0,001), госпитализаций (14 против 30 дней, диапазон от 7 до 150 против 15 до 240 дней, p=0,002), продолжительности послеоперационной антибактериальной терапии (21 против 40 дней, от 21 до 90 против 60-336 дней, p=0,002), частоты осложнений (24% против 63%, p=0,005) и устранения инфекций (91% против 53%, p=0,001). Кроме того, затраты были на 40% ниже в группе, получавшей аллотрансплантаты (p=0,005). Авторы пришли к заключению, что использование криоконсервированных гомографтов более предпочтительно при лечении микотических аневризм и инфицированных сосудистых протезов, чем обычные хирургические методы лечения [45].

*4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты).*

Самый распространенный в настоящее время вид донорства – это изъятие органов и (или) тканей у мертвого человека. Данный вид донорства связан с рядом этико-правовых и религиозных проблем, среди которых наиболее важными являются: проблема констатации смерти человека, проблема добровольного волеизъявления о пожертвовании собственных органов после смерти для трансплантации, допустимость использования тела человека в качестве источника органов и тканей для трансплантации с позиций религии. Решения этих проблем отражены в ряде этико-правовых документов международного, национального и конфессионального уровня. В ряде международных документов отражены основные этические принципы и нормы деятельности медицинских работников в области трансплантологии. Всемирная медицинская ассоциация (ВМА) в 1987 г. приняла Декларацию о трансплантации человеческих органов. В ней определены условия констатации смерти человека в соответствии с современными критериями и обозначены этические принципы, которыми следует руководствоваться при трансплантации органов и тканей человека. Главным принципом является забота врача о состоянии здоровья пациента в любой ситуации. Он должен соблюдаться и при проведении всех процедур, связанных с пересадкой от одного человека к другому. ВМА подчеркивает, что ни один врач не может взять на себя ответственность за проведение операции по пересадке органа до тех пор, пока не будет обеспечено соблюдение прав и донора, и реципиента. Обязательным условием проведения трансплантации является получение добровольного информированного согласия донора и реципиента, а в случаях, когда это невозможно, то членов их семей или законных представителей.

**5. Заключение**

*5.1. Выводы о клинической эффективности*

Различные точки зрения, представленные в обзоре доказательств, влияют на полученные результаты. Количество рандомизированных исследований по использованию аллографтов при



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№-221 от 7 ноября 2017 г.*

*27 из 29*

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

реконструкции врожденных и приобретенных пороков сердца недостаточно, чтобы однозначно говорить о клинической эффективности гомографтов, а большинство из тех, которые были представлены имеют недостаточный объем, чтобы добавить необходимую информацию к уже полученным данным. Как и биологические протезы, гомографты подвержены дегенеративным изменениям, но комбинация положительных свойств делает гомографты клапаном выбора для многих категорий пациентов, позволяя использовать их при реконструктивных операциях как аортального, так и легочного клапанов.

**5.2. Выводы о клинической безопасности**

Аллографты на современном этапе считаются «золотым стандартом» в лечении активного инфекционного и протезного эндокардита. Преимуществами использования аллографтов у пациентов с активным инфекционным процессом являются: наличие в аллографте живых клеток в момент имплантации, а значит устойчивости его к бактериальной инфекции; более радикальное удаление поражённых инфекционным процессом тканей при протезировании аллографтом; снижение риска возникновения рецидива инфекции в связи с отсутствием имплантации в организм пациента каких-либо синтетических материалов при использовании аллографта в качестве протеза. Дальнейшей оценки требуют факторы риска развития осложнений и выявление предикторов развития осложнений во время выполнения вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде. Результаты РКИ будут способствовать оптимизации отбора пациентов, тактики лечения и послеоперационного ведения пациентов с аллографтами.

**5.3. Выводы об экономической эффективности**

Немногочисленные исследования по изучению экономической целесообразности применения гомографтов свидетельствуют о преимуществах использования данного вида протезов, в особенности гомовитальных. Кроме того, данные о высокой эффективности гомографтов при пороках на фоне инфекционного эндокардита и/или профилактики эндокардита, могут опосредованно свидетельствовать об экономии средств за счет уменьшения койко-дней, снижения количества применяемых антибактериальных средств, диагностического мониторинга, и т.д. Однако сам процесс получения, изготовления и хранения гомографтов достаточно трудоемкий и дорогостоящий, что влечет за собой вложения определенных ресурсов.

**5.4. Преимущества и недостатки метода**

Преимущества:

- оптимальные гемодинамические показатели (низкие трансклапанные градиенты, не зависящие от частоты сердечного ритма, соответствующие естественным);
- естественное функционирование соединительнотканых структур, окружающих гомографт, мышечной ткани (отсутствует давление на прилежащие анатомические структуры);
- отсутствие необходимости приема антикоагулянтов (сохранение детородной функции у женщин, отсутствие повышенного риска кровотечений и тромбозов, возможность применения у пациентов с нарушенной функцией печени и свертывающей системы крови, отсутствие необходимости мониторингового контроля за свертывающей системой крови);
- повышенная резистентность к инфекции (использование у пациентов с бактериальным эндокардитом, наличием инфекционных осложнений);
- возможность использования у детей, включая новорожденных;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

28 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

- возможность имплантации клапана большего размера, чем диаметр фиброзного кольца у реципиента (важно у маленьких детей, когда имплантация механического протеза не возможна);

- возможность «заселения» гомографта фибробластами реципиента и регенерации соединительнотканых компонентов матрикса гомографта в организме реципиента, обеспечивающей увеличение размеров, особенно у детей раннего возраста.

Недостатки:

- ограниченная доступность (материалом являются тканевые компоненты, полученные после смерти человека);

- ограниченный срок хранения;

- сложные технологические условия производства и хранения;

- дегенеративные изменения после имплантации, ограничивающие срок функционирования;

- выше цена, чем у искусственных трансплантатов, ксенографтов;

- каждое изделие является уникальным.

**5.5. Конфликт интересов**

Эксперт заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**6. Список использованных источников**

1. <http://www.bakulev.ru/cyclo/detail.php?ID=39065>
2. [https://total.kz/ru/news/obshchestvo/tysyachi\\_kazahstanskih\\_detey\\_str](https://total.kz/ru/news/obshchestvo/tysyachi_kazahstanskih_detey_str)
3. <http://medicalplanet.su/cardiology/19.html>
4. <http://www.cbcp.ru/bolezni/priobr-poroki.php>
5. <https://racvs.ru/clinic/files/clinrekpak.pdf>
6. <https://meshalkin.ru/protsedura-rossa>
7. [https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/3/suppl\\_Q/Q70/612284/Economic-outcomes-after-heart-valve-replacement](https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article/3/suppl_Q/Q70/612284/Economic-outcomes-after-heart-valve-replacement)
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027271>
9. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.498.1002&rep=rep1&type=pdf>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888836>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078432>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2066177/>
13. <http://www.rusmedserv.com/heartvalvesurgery/>
- 13 (2). [http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-11/M\\_11-13\\_9-12.pdf](http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-11/M_11-13_9-12.pdf)
14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21954121>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3401078>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3829340>
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11380096>
18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475532>
19. <https://academic.oup.com/ejcts/article/21/2/260/411405/Surgical-management-of-acute-aortic-root>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484936/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рациональной клинической практики**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№-221 от 7 ноября 2017 г.

29 из 29

**Экспертное заключение на применение новой медицинской технологии**

21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805211/>
22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26415536>
23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28901232>
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017933>
25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27026750>
26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501816>
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013071>
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896320>
29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26738930>
30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322831>
31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182624>
32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541831>
33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175476>
34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091695>
35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566847>
36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390142>
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924076>
38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897820>
39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342904>
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24153414>
41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083796>
42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670191>
43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24138470>
44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7497362>
45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832688>

**Эксперт ОМТ**

**Г.М. Гурцкая**

**Ведущий специалист  
отдела оценки медицинских технологий**

**А.Е. Жусупова**

**Начальник  
отдела оценки медицинских технологий**

**К.К. Гаитова**

**Руководитель Центра рациональной  
клинической практики**

**А.В.Костюк**