

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ





ПРИЕМ
ОДИН РАЗ
В СУТКИ

УТРАТА
ТРАНСПЛАНТАТА



ВСЕГДА СУЩЕСТВУЕТ УГРОЗА ПОЗДНЕЙ УТРАТЫ ТРАНСПЛАНТАТА

Перевод на АДВАГРАФ (такролимус, капсулы пролонгированного действия) позволяет снизить риск несоблюдения пациентом режима терапии:

- даже случайно пропущенный прием может повлиять на стабильность концентрации препарата в крови и повысить риск отторжения пересаженного органа в отдаленные сроки после трансплантации;^{1,2}
- однократное суточное дозирование помогает максимально повысить вероятность соблюдения режима терапии;^{*3}
- перевод на Адваграф снижает колебания концентрации такролимуса у одного и того же пациента, что поддерживает постоянство экспозиции действующего вещества.^{4,5}

ЕСТЬ СМЫСЛ ПЕРЕВЕСТИ ПАЦИЕНТА НА АДВАГРАФ



ADVAGRAF®
такролимус, капсулы пролонгированного действия

Нет причины задумываться дважды

*В сравнении с приемом два раза в сутки. **1.** Vlaminc H, Maes B, Evers G, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. Am J Transplant. 2004; 4(9): 1509-1513. **2.** Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. Clin Transplant. 2005; 19(1): 77-82. **3.** Weng FL, Israni AK, Joffe MM, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(6): 1839-1848. **4.** Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplant Proc. 2005; 37(2): 867-870. **5.** Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, et al. Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. Transplant Proc. 2005; 37(2): 1211-1213. Регистрационное удостоверение №ЛСР-006205/09 от 31.07.2009 г. Дата выхода материала – март 2010 г.

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

Научно-практический рецензируемый журнал
включен в перечень ведущих научных изданий,
выпускаемых в Российской Федерации, в которых
рекомендована публикация основных результатов
диссертационных исследований на соискание
ученых степеней докторов и кандидатов наук

том XIII № 1–2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – С.В. Готье

В.Ю. Абрамов
Э.М. Балакирев
Д.А. Гранов
В.В. Горбунов
Г.П. Иткин
Э.Н. Казаков
И.Д. Кирпатовский
А.В. Колсанов
М.Г. Минина
Б.Л. Миронков (ответственный секретарь)
Я.Г. Мойсюк
Н.А. Онищенко
Д.В. Перлин
В.Н. Попцов
О.Н. Резник
В.И. Севастьянов
М.Л. Семеновский
Н.А. Томилина
О.М. Цирульникова
А.В. Чжао
О.П. Шевченко
Д.В. Шумаков
Е.В. Яновская (зав. редакцией)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)
А.А. Баранов (Москва)
Л.С. Барбараш (Кемерово)
Л.А. Бокерия (Москва)
Н.П. Бочков (Москва)
А.В. Ватазин (Москва)
Р.Х. Галеев (Казань)
Э.И. Гальперин (Москва)
А.М. Гранов (Санкт-Петербург)
Ю.А. Завершинский (Екатеринбург)
А.М. Караськов (Новосибирск)
Н.О. Миланов (Москва)
М.И. Перельман (Москва)
Л.М. Рошаль (Москва)
Г.Т. Сухих (Москва)
М.Ш. Хубутия (Москва)
В.И. Чиссов (Москва)
А.Г. Чучалин (Москва)
Т.И. Шраер (Кемерово)
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург)

Адрес редакции: Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.
Тел. /факс 8 (499) 193 87 62
E-mail: transplant2009@mail.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 10–12 строк на русском и английском языках, ключевые слова, не более 5) присылается в редакцию в одном экземпляре.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-ный интервал между строками, поля шириной 2,5 см.
- Таблицы, рисунки и подписи к рисункам должны помещаться в отдельном файле. Места расположения рисунков и таблиц обозначаются на полях. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте статьи обязательны.
- К статье обязательно должен прилагаться диск RW с текстом статьи в формате «doc» или «rtf» с рисунками или фотографиями.
- Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (без учета реферата, таблиц, рисунков, списка литературы), описание клинического случая – не более 8 страниц, краткие сообщения и письма в редакцию – не более 4 страниц, лекции, обзоры – 15 страниц.
- Оригинальная статья должна содержать следующие разделы: титульная страница, введение, цель работы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы или заключение, список литературы, иллюстративный материал, реферат на русском и английском языках.
- При представлении в печать экспериментальных работ авторы должны руководствоваться Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Обязательно следует указывать вид, пол, количество животных, методы обезболивания и умерщвления животных.
- Титульная страница должна содержать фамилии, инициалы авторов статьи, название статьи, полное наименование учреждения, в котором проводилась работа.
- Если имеется несколько авторов, работающих в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
- Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях
Черно-белые штриховые рисунки: формат файла TIFF (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат, режим – bitmap, разрешение – 600 dpi, ширина рисунка не более 180 мм, высота рисунка не более 230 мм. Каждый рисунок должен быть представлен в виде отдельного файла, озаглавленного «Рис. 1», «Рис. 2» и т. д., с указанием автора и названия статьи.
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях цитируют не более 20 источников, в обзорных – не более 50. Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
- В соответствии с ГОСТом 7.1-84 пристатейную литературу оформляют следующим образом.
В списке литературы источники указывают в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – зарубежных). Все работы одного автора нужно указывать по возрастанию годов издания. Статью, написанную коллективом авторов (более четырех), помещают в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.», для англ. – «et al.».
Литературу указывают с названием статьи. Все источники должны быть пронумерованы в общем алфавитном порядке, а их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи.
- Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.
Статьи, отосланные авторам для исправления, должны быть возвращены в редакцию не позднее чем через месяц после получения. При возвращении статьи в более поздний срок соответственно меняются дата ее поступления в редакцию и сроки опубликования.
- Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или посланные в другие журналы.
- Все статьи направляются на рецензирование. При получении положительной рецензии решение о принятии статьи к публикации выносится на основании ее значимости, оригинальности, достоверности представленных материалов членами редколлегии журнала.
- Рукописи, не оформленные в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.
- Плата за публикацию научных работ не взимается.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»
E-mail: transplant2009@mail.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции.
При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

Издание зарегистрировано в Госкомпечати РФ, № 018616 от 23.03.99 г.

Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – 80248.

Подписано к печати 15.03.11.

Тираж 1000 экз.

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 504,
тел./факс: (4822) 42-90-22, 35-41-30
E-mail: triada@stels.tver.ru
<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ОАО «ТОТ» Ржевская типография.
г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91. Заказ

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Сравнительный анализ результатов донорской нефрэктомии, выполненной открытым и различными модификациями лапароскопического доступа

Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Ефимкин А.С., Корнилов М.Н., Шаршаткин А.В.

Изучение возможностей противовирусной терапии гепатита С трансплантата печени

Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Чжао А.В.

Оптимизация хирургической тактики при селекции и использовании почек от доноров пожилого возраста

Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Логинов И.В., Ульяновская И.В., Скворцов А.Е., Еремич С.В., Ильина В.А., Резник А.О.

Патоморфология нулевых биоптатов донорских почек

Арефьев М.Л., Минина М.Г., Можейко Н.П., Ильинский И.М.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние основного заболевания, предшествовавшего трансплантации сердца, на кардиотоническую и вазоактивную терапию в раннем посттрансплантационном периоде

Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Спирина Е.А., Магилевец А.И.

Эпидемиология и этиологические факторы эректильной дисфункции у пациентов на почечнозаместительной терапии и после трансплантации почки

Ефремов Е.А., Бекон Р.Р., Дударева А.А., Красняк С.С., Перлин Д.В.

Осложнения со стороны уретероцистоанастомоза при трансплантации почки

Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Фентисов В.В.

Поджелудочная железа новорожденных кроликов как источник прогениторных клеток

Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденов В.А., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А.

CONTENTS

5 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

6 Comparative analysis of donor nephrectomy performed by open and various modifications of laparoscopic access

Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Lutcevic O.E., Gallyamov E.A., Efimkin A.S., Kornilov M.N., Sharshatkin A.V.

17 Possibilities of hepatitis C antiviral treatment in liver transplant recipients

Syutkin V.E., Andreytzeva O.I., Chzhao A.V.

27 Surgical optimization of kidney transplantation from elder donor

Bagnenko S.F., Reznik O.N., Ananyev A.N., Loginov I.V., Ulyankina I.V., Scvorzov A.E., Eremich S.V., Ilyina V.A., Reznik A.O.

36 Pathomorphology of zero biopsies of donor kidneys

Arefjev M.L., Minina M.G., Mogeiko N.P., Iljinsky I.M.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCHES

43 The influence of underlying pretransplant disease on cardiotonic and vasoactive therapy in early period after heart transplantation

Poptsov V.N., Voronina O.V., Uchrenkov S.G., Spirina E.A., Magilevetch A.I.

50 Epidemiology and etiological factors of erectile dysfunction in patients on dialysis and after renal transplantation.

Efremov E.A., Bekov R.R., Dudareva A.A., Krasnyak S.S., Perlin D.V.

56 Uretero-vesical anastomotic complications after kidney transplantation

Shkodkin S.V., Idashkin Yu.B., Fentisov V.V.

61 The pancreas of newborn rabbits as a source of progenitor cells

Kirsanova L.A., Baranova N.V., Skaletsky N.N., Zaidenov V.A., Bubentsova G.N., Pushkova I.A.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трансплантированное сердце.
Правожелудочковая недостаточность, отторжение или миокардит?

Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Казаков Э.Н., Попцов В.Н., Полоцкая Т.М., Кормер А.Я., Захаревич В.М., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Рябоштанова Е.И., Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Войлокова Р.Я., Пестрецова Т.В., Миронов С.В., Ермоленко А.Е.

Основные закономерности и индивидуальные особенности цитокинового статуса при искусственном кровообращении

Сусков С.И., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Матвеев Ю.Г., Попцов В.Н., Воронина И.В., Шумаков Д.В.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Исследование воздействия слабых физических факторов электромагнитной природы на культуру фибробластов мышцы линии NIH 3T3

Пономарева А.С., Сургученко В.А., Трухан Э.М., Севастьянов В.И.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Роль предсуществующих и *de novo* анти-донорских антител в трансплантации почки

Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.

Предсуществующая патология в нулевых биоптатах донорских почек и одночасовых биоптатах аллотрансплантированных почек

Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.

Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов

Логинов И.В., Кечаева Н.В., Резник О.Н.

Инфекции у потенциальных доноров органов: всегда ли это противопоказание к донорству?

Минина М.Г.

CASE REPORTS

65 Transplanted heart. Right ventricular failure, rejection or myocarditis?
Ostroumov E.N., Kotina E.D., Saitgareev R. Sh., Shumakov D.V., Kazakov E.N., Poptsov V.N., Polotskaya T.M., Kormer A.Y., Zakharevich V.M., Ilinsky I.M., Mojeiko N.P., Ryaboshtanova E.I., Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Voilokova R.Y., Pestretsova T.V., Mironov S.V., Ermolenko A.E.

72 The basic laws and features of cytokine dynamics in process and early terms after cardiopulmonary bypass
Suskov S.I., Suskova V.S., Ermakova L.P., Matveev Y.G., Poptsov V.N., Voronina I.V., Shumakov D.V.

NEW TECHNOLOGIES

79 The research of weak physical electromagnetic factors influence on NIH 3T3 mouse fibroblasts
Ponomareva A.S., Surguchenko V.A., Troukhan E.M., Sevastianov V.I.

LITERATURE REVIEWS

84 The role of pre-transplant and *de novo* alloantibodies in kidney transplantation
Sushkov A.I., Abramov V.Y., Moysyuk Y.G.

92 Preexisting pathology in zero biopsies donor kidneys and one-hour biopsies of kidney allografts
Arefjev M.L., Minina M.G., Iljinsky I.M.

100 Importance of organizational factors in overcoming the shortage of donor organs
Loginov I.V., Kechaeva N.V., Reznik O.N.

108 Infections in the pool of potential organ donors: Is it always contraindication to donation?
Minina M.G.

Глубокоуважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию первый номер журнала за 2011 год, открывающий очередной, XIII том «Вестника трансплантологии и искусственных органов». В прошедшем году в журнале опубликовано 57 обзорных и оригинальных статей авторов, представляющих ведущие научные и специализированные учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Кемерово, Новосибирска, Нижнего Новгорода, Кирова, Самары, Белгорода, Волгограда, а также работы ученых из ближнего зарубежья: Латвии, Украины, Белоруссии. Помимо четырех плановых выпусков журнала вышло в свет его Приложение с материалами V Всероссийского съезда трансплантологов, состоявшегося 8–10 октября 2010 года. В него вошло более 200 тезисов докладов российских и зарубежных ученых, посвященных актуальным проблемам этой области медицинской науки и практики.

14 февраля 2010 года состоялась всероссийская конференция «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя», материалы которой опубликованы во 2-м номере нашего журнала за 2010 год.

Отрадно отметить расширение информационного поля в области трансплантологии и искусственных органов. В прошедшем году был подготовлен и издан первый выпуск альманаха «Трансплантология 2009: итоги и перспективы», вышла монография «Инфекции в трансплантологии», посвященная одной из наиболее трудных и неотъемлемых проблем этой области медицины.

В начале года естественно говорить о перспективах. Выйдет в свет очередной том альманаха «Трансплантология 2010», объединяющего информацию о научных и практических достижениях в области трансплантологии и искусственных органов в Российской Федерации. Готовится к печати руководство «Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов».

В ближайшее время планируется проведение III Всероссийской конференции «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», которая состоится 30–31 мая в ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».

Значимым событием научной и общественной жизни должны стать Вторые Шумаковские чтения, которые состоятся 9 ноября 2011 года, в день 80-летия со дня рождения академика В.И. Шумакова.

*С уважением
главный редактор журнала,
директор ФГУ «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ,
член-корреспондент РАМН,
профессор*



С.В. Готье

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОНОРСКОЙ НЕФРЭКТОМИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ОТКРЫТЫМ И РАЗЛИЧНЫМИ МОДИФИКАЦИЯМИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА

Готье С.В.¹, Мойсюк Я.Г.¹, Луцевич О.Э.², Галлямов Э.А.^{1,2}, Ефимкин А.С.¹,
Корнилов М.Н.¹, Шаршаткин А.В.¹

¹ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

²Кафедра факультетской хирургии № 1 ГОУ ВПО МГМСУ, Москва

В статье приводится опыт лапароскопических нефрэктомий, выполненных у живых доноров почки. В последние 1,5 года в нашем Центре используются минимально-инвазивные техники донорской нефрэктомии: полностью лапароскопическая и мануально-ассистированная лапароскопическая. Проведен сравнительный анализ 250 открытых нефрэктомий и 61 нефрэктомии, выполненной лапароскопическим доступом. Показано, что мануально-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия характеризуется минимальным риском серьезных осложнений, сокращает время тепловой ишемии и продолжительность операции, не оказывает отрицательного влияния на результат операций у реципиента. Мы считаем, что мануально-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия у донора является методом выбора при родственной трансплантации почки. Внедрение этой технологии может способствовать привлечению доноров и развитию программ родственной трансплантации почки.

Ключевые слова: нефрэктомия у живого донора, лапароскопия, мануальное ассистирование

COMPARATIVE ANALYSIS OF DONOR NEPHRECTOMY PERFORMED BY OPEN AND VARIOUS MODIFICATIONS OF LAPAROSCOPIC ACCESS

Gautier S.V.¹, Moysyuk Y.G.¹, Lutceovich O.E.², Gallyamov E.A.^{1,2}, Efimkin A.S.¹,
Kornilov M.N.¹, Sharshatkin A.V.¹

¹Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

²Faculty Surgical Department № 1, Moscow State Medical-Dentistry University, Moscow

The aim of this study was to evaluate our experience on laparoscopic living donor nephrectomy (LDN). During the last 1,5 years we have gradually expanded the use of minimally invasive LDN with various techniques: strictly laparoscopic and hand-assisted laparoscopic. This comparative study is based on 250 conventional open LDN and 61 laparoscopic LDN. Minimally invasive hand-assisted technique was shown to be associated with a significantly lower risk of major complications and intraoperative incidents, as well as reduced warm ischemia and operative time. There was no negative impact on recipient's results. In our opinion, the introduction of hand-assisted technique is probably the most significant single factor for improved results, although accumulated experience and developments in equipment will contribute. Improvements in surgical outcomes following donor nephrectomy may enhance living donor programmes.

Key words: living donor nephrectomy (LDN), laparoscopy, hand-assistance

Статья поступила в редакцию 20.01.11 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии. Тел. 8-963-644-96-31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних лет в мире наблюдается повсеместный и неуклонный рост числа больных с терминальной хронической недостаточностью, жизнь которых обеспечивается применением заместительной почечной терапии. За период с 1990 по 2006 г. количество больных, получающих заместительную почечную терапию, в мире возросло в 4,7 раза, превысив к концу 2006 г. 2 000 000 человек [3]. К известным на сегодняшний день методам заместительной почечной терапии относятся трансплантация почки, программный гемодиализ, а также перитонеальный диализ. Трансплантация почки, бесспорно, считается наиболее эффективным способом лечения больных с терминальной почечной недостаточностью, но доступность ее ограничена дефицитом трупных донорских органов [2, 10, 20, 25].

Трансплантация почки от живого донора является важнейшей альтернативой для многих пациентов. В России до 20% трансплантаций почек выполняется с привлечением живых родственных доноров, в то время как во многих странах Европы и США этот показатель достигает 40% и более [5].

Техника донорской нефрэктомии широко варьируется в различных центрах [28]. Применяемые способы проведения операции представлены на рис. 1. Операционные доступы, используемые при открытой нефрэктомии (ОН), подразделяются на боковые и передние. При этом боковой доступ всегда является забрюшинным (традиционная люмботомия). В свою очередь, передний доступ может быть как забрюшинным, так и чрезбрюшинным [1, 15, 16, 19]. Оба доступа для выполнения нефрэктомии имеют как своих сторонников, так и противников [26, 35, 36].

К недостаткам бокового доступа относят: возможность повреждения плеврального синуса, длительное сохранение болевого синдрома и парестезии,

что ведет к увеличению сроков госпитализации и снижению качества жизни доноров [33]. Альтернативой люмботомии является передний забрюшинный (субкостальный) доступ к почке, впервые описанный Lyon в 1958 году, и его различные модификации [16]. Дальнейшему уменьшению травматичности доступа способствовало внедрение забрюшинного мини-доступа с использованием специального инструментария [18, 24]. Несмотря на очевидные преимущества забрюшинных доступов, как переднего, так и бокового, в определенных центрах, таких как Оксфордский, до недавнего времени традиционно использовалась лапаротомия [22]. Преимущества этого метода заключаются в адекватной экспозиции при мобилизации почки и ее сосудистой ножки, а также сокращении времени операции. К основным недостаткам лапаротомных доступов относится возможность повреждения органов брюшной полости, чаще селезенки и поджелудочной железы [14]. Среди осложнений чрезбрюшинных доступов, возникающих в отдаленном послеоперационном периоде, наиболее часто встречаются спаечная кишечная непроходимость, а также послеоперационные вентральные грыжи [22, 23].

Широкое внедрение эндовидеохирургических минимально инвазивных технологий в различных областях хирургии и урологии, разработка специального инструментария и электрохирургического оборудования нашли свое применение и в трансплантологии. Первая лапароскопическая нефрэктомия (ЛН) выполнена в 1995 году [29]. С этого момента число пересадок почки с использованием ЛН имеет тенденцию к ежегодному увеличению. Так, в США около 75% донорских нефрэктомий осуществляется с использованием того или иного эндоскопического метода [12, 34]. В современной мировой хирургической практике все более широко

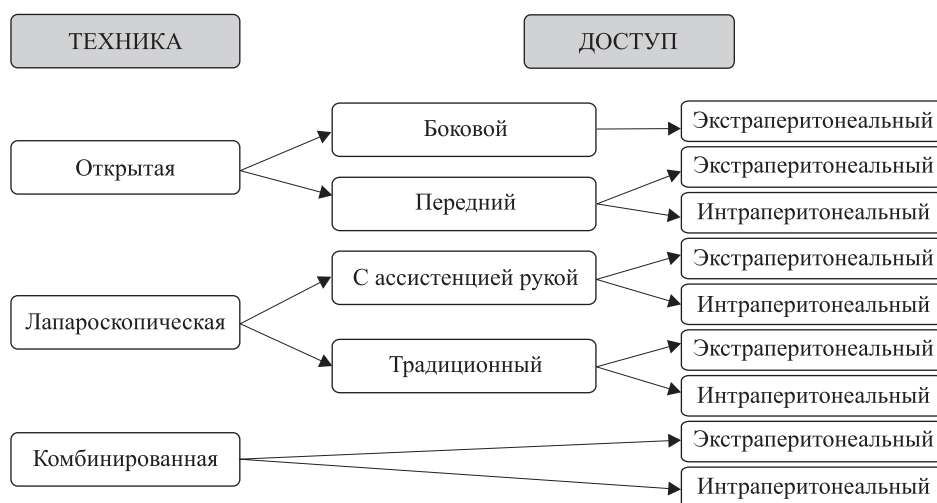


Рис. 1. Варианты хирургической техники донорской нефрэктомии и применяемых доступов (по J.Wadstrom, 2003)

кое применение получают операции нефрэктомии у живого донора с использованием различных минимально инвазивных методов: полностью лапароскопического, мануально-ассистированного лапароскопического, мануально-ассистированного ретроперитонеоскопического, полностью ретроперитонеоскопического, робот-ассистированного [12, 30, 34]. В целом по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами лапароскопические операции обладают такими преимуществами, как снижение травматичности, выраженности послеоперационного болевого синдрома, сокращения сроков восстановительного периода, пребывания в стационаре и периода нетрудоспособности, и обеспечивают лучший косметический эффект [11, 13, 23, 30, 31]. Как и любой другой метод, ЛН имеет свои недостатки: увеличенное время операции, большие экономические затраты на расходные материалы, увеличение времени первичной тепловой ишемии, более частое развитие урологических осложнений у реципиента, риск повреждения дополнительных почечных артерий и органов брюшной полости [17, 32, 36, 40].

Одним из способов увеличения безопасности ЛН является использование лапароскопической техники с ассистенцией рукой хирурга [27, 37, 39]. Особенностью метода является введение руки хирурга в брюшную полость через мини-доступ до 5–7 см с использованием специального устройства, сохраняющего карбоксиперитонеум. Этот метод имеет ряд дополнительных преимуществ по сравнению с полностью ЛН: уменьшение времени первичной тепловой ишемии, снижение риска развития кровотечений, более короткое время операции, существенное уменьшение частоты урологических осложнений у реципиента [12, 21, 27, 38, 39].

В России первая донорская полностью ЛН была выполнена в 2004 году Д.В. Перлиным [8], а первая донорская лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия (ЛМАН) – Э.А. Галлямовым в 2009 году [4]. Целью данной работы является сравнение результатов ОН и некоторых модификаций ЛН, выполненных в одном центре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем центре программа трансплантации родственной пересадки почки реализуется с 1999 года. За это время выполнено более 350 операций, претерпели существенные изменения подходы к отбору доноров и выбору техники донорской нефрэктомии. В настоящей работе проводится сравнительный анализ результатов 250 ОН и 61 ЛН.

В табл. 1 представлены демографические характеристики доноров и анатомические особенности почечных трансплантатов в изучаемых группах.

Таблица 1

Демографическая характеристика доноров и предоперационная анатомическая оценка трансплантатов

Параметр	ОН, n = 250	ЛН, n = 61
ИМТ, кг/м ²	19,3–35,7 (26,2 ± 4)	24–40 (30,2 ± 3,9)
ИМТ < 30, кг/м ²	157 (62,8%)	26 (42,6%)
ИМТ ≥ 30, кг/м ²	93 (37,2%)	35 (57,4%)
Возраст, лет	20–65 (45,7 ± 9,7)	19–62 (47,6 ± 9,5)
18–29, лет	15 (6%)	3 (4,9%)
30–39, лет	37 (14,8%)	5 (8,2%)
40–49, лет	108 (43,2%)	17 (27,9%)
50–59, лет	78 (31,2%)	26 (42,6%)
≥60, лет	12 (4,8%)	10 (16,4%)
Пол доноров, м/ж	88/162	22/39
Правая/левая почка	64/186	11/50
>1 артерии	35 (14%)	10 (16,4%)
2 вены	6 (2,4%)	1 (1,6%)
2 мочеточника	3 (1,2%)	1 (1,6%)

По представленным параметрам значимой разницы между сравниваемыми группами не было. Вместе с этим обращает на себя внимание большая доля доноров, имеющих индекс массы тела (ИМТ) ≥30 в группе ЛН.

Первые 63 ОН выполнены из классического люмботомического доступа, а в дальнейшем в качестве оптимального хирургического вмешательства был принят передний субкостальный забрюшинный доступ (рис. 2, 3).

Преимущество переднего забрюшинного (субкостального) доступа состоит в том, что при его выполнении не требуется пересечения поясничных мышц, а достаточная экспозиция позволяет минимизировать тракцию почки и мочеточника, упрощает мобилизацию почечных сосудов, особенно при наличии множественных артерий и вен. Кроме того, при использовании переднего доступа пациент во время операции лежит на спине, и это благоприятно влияет на проведение искусственной вентиляции легких и поддержание стабильной гемодинамики в ходе общей анестезии. Этот доступ считается нами методом выбора при выполнении открытой нефрэктомии у живого родственного донора. В настоящей статье приводятся результаты 250 ОН, выполненных последовательно в период с января 1999 года по июнь 2008 года [9].

Начиная с июня 2009 года в нашей клинике стала широко использоваться ЛН, базирующаяся на методических принципах, ранее разработанных на кафедре факультетской хирургии № 1



Рис. 2. Положение донора для осуществления нефрэктомии при переднем доступе. Намечена линия кожного разреза

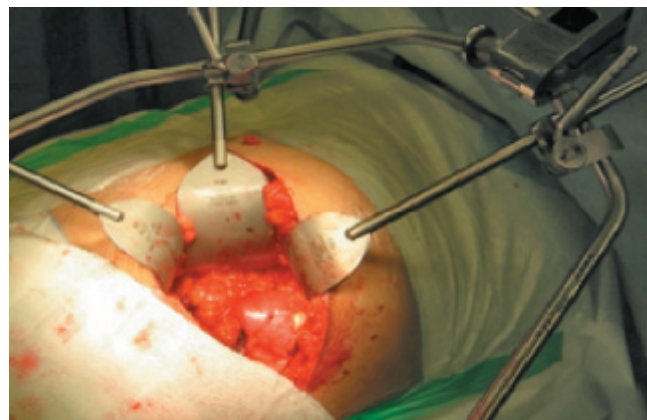


Рис. 3. Экспозиция левой почки при переднем доступе

ГОУ ВПО МГМСУ [6, 7]. С июня 2009 по декабрь 2010 года выполнено 61 вмешательство с использованием лапароскопической техники: 56 ЛМАН и 5 полностью ЛН у доноров. Основным принципом ЛМАН является введение недоминантной руки хирурга при помощи специального устройства в операционное поле через минилапаротомный разрез при стабильном сохранении карбоксиперитонеума. Доминантная рука используется для работы с лапароскопическими инструментами, вводимыми через стандартные троакары.

Вне зависимости от доступа и способа нефрэктомии при условии функциональной равноценности обеих почек донора предпочтение отдавали нефрэктомии слева, исходя из анатомических преимуществ (более длинная почечная вена). Однако в процессе выбора также руководствовались функциональным принципом: эксплантации подлежала почка с меньшим функциональным вкладом. Также учитывали наличие множественных сосудов по данным МСКТ. Как следует из табл. 1, частота использования правой почки и почки со множественными сосудами была одинаковой в сравниваемых группах.

Всем донорам осуществлялось профилактическое введение антибактериальных препаратов, низкомолекулярных гепаринов и эластическое бин-

тование нижних конечностей. При лапароскопических операциях доноров укладывали на бок в положении разгибания. Таким образом, гравитационная ретракция органов брюшной полости делала более легкой мобилизацию почки. Операции проводились под эндотрахеальным комбинированным наркозом.

Хирургическая техника. В связи со значительным различием техники и этапности правосторонней, левосторонней ЛМАН, а также левосторонней полностью ЛН мы приводим подробное описание каждого из вариантов. При правосторонней донорской нефрэктомии мы не видим никаких косметических преимуществ полностью лапароскопического варианта операции перед лапароскопическим мануально-ассистированным в связи с тем, что для установки устройства для ручного ассистирования и извлечения почки в обоих вариантах операции используется один доступ – в правой подвздошной или надлонной области.

Для операции на левой почке устройство для ручного ассистирования Dextrus (Ethicon Endosurgery) сразу устанавливали по средней линии живота в эпигастральной области (рис. 4, 5).

Длина разреза составляет на 1 см меньше номера размера перчатки хирурга. В большинстве случаев устройство для ручного ассистирования Dextrus



Рис. 4. Этап установки устройства Dextrus



Рис. 5. Окончательный вид устройства Dextrus

устанавливали до наложения карбоксиперитонеума. При ранее перенесенных вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости с предполагаемым массивным спаечным процессом первый троакар устанавливался по Хассону в левой подвздошной области, в условиях карбоксиперитонеума под визуальным контролем устанавливался дополнительный 5-миллиметровый порт, проводился адгезолизис в зоне последующей установки Dextrus. После установки Dextrus в брюшную полость вводилась левая рука хирурга, определялось расположение нижнего полюса почки, после чего устанавливался оптический троакар. Троакар устанавливается в раскрытую ладонь хирурга, приподнимающую брюшную стенку. Правильное положение пальцев – «выкручивание лампочки» (рис. 6, 7).

В центре поднявшегося круга делается разрез кожи и вводится 10-миллиметровый троакар с ориентировкой в центре ладони, раскрытой кистью хирург изолирует внутренние органы от введения

троакара. Троакары размещали в соответствии с анатомическими особенностями пациента и данными диагностического предоперационного обследования. Принципиальными моментами являются условия оптимальной эргономики работы в области почечной ножки. Под визуальным контролем устанавливается рабочий 10-миллиметровый порт. Ориентиром является нижний полюс почки.

Первым этапом мобилизуется нисходящий отдел толстой кишки от селезенки до левых подвздошных сосудов. Гемостаз (управляемая биполярная коагуляция) осуществляется LigaSure (Covidien). Предпочтительной является диссекция ультразвуковыми ножницами Harmonic ACE (Ethicon Endosurgery) в слое между фасциями Герота и Тольди, что позволяет бескровно в межфасциальной клетчатке выйти к брюшной аорте, почечной вене и устью почечной артерии (рис. 8, 9).

Селезенка мобилизуется по латеральной поверхности до верхнего полюса, подобная обширная

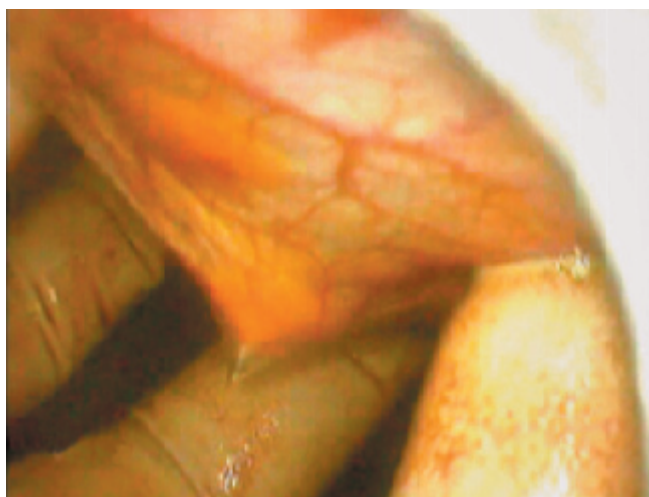


Рис. 6. Введение троакара в раскрытую ладонь

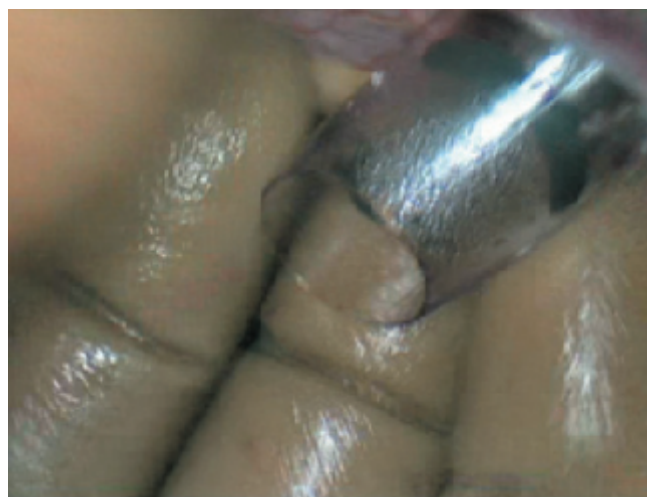


Рис. 7. Положение пальцев – «выкручивание лампочки»



Рис. 8. Этап мобилизации нисходящей ободочной кишки до подвздошной артерии

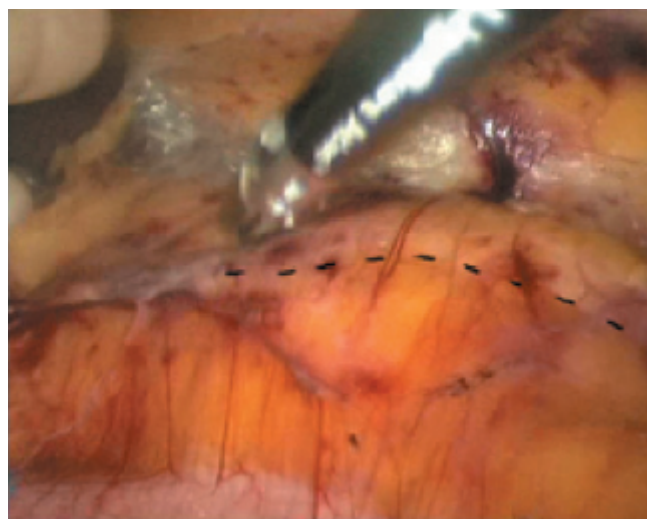


Рис. 9. Граница диссекции между фасциями Тольди и Герота

мобилизация позволяет избежать травмирования поджелудочной железы и селезенки при выделении центральной вены левого надпочечника в связи с гравитационным смещением последних медиально (рис. 10).

Принципиальными моментами считаем выделение почки в рамках фасции Герота, за исключением верхнего полюса в зоне контакта с левым надпочечником, что минимизирует риск интраоперационной механической и термической травмы почечной паренхимы, повреждения сосудов в воротах почки. Наличие руки в брюшной полости значительно сокращает время мобилизации почки и мочеточника, последний всегда выделяется на протяжении, до пересечения его с общей подвздошной артерией. Мочеточник мобилизуется вместе с парауретеральной клетчаткой в блоке с гонадной веной, что минимизирует скелетизацию мочеточника и исключает нарушение его кровоснабжения. Следующим этапом идентифицируется

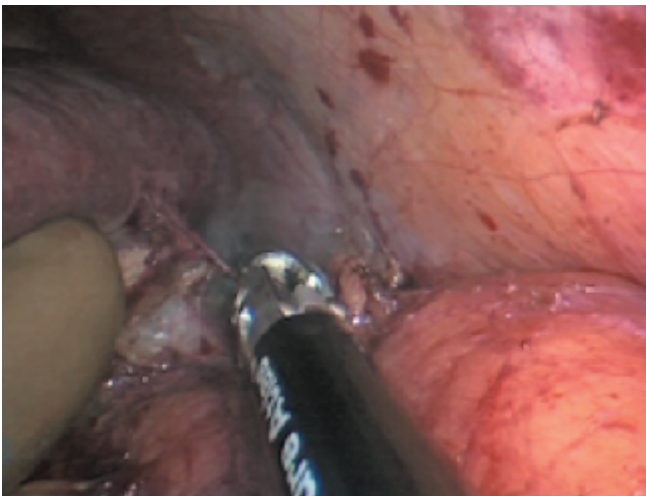


Рис. 10. Этап мобилизации селезенки

почечная вена с центральной веной надпочечника. Вскрывается фасция Герота по латеральному краю надпочечника, последний мобилизуется от верхнего полюса почки с использованием прецизионной диссекции ультразвуковыми ножницами Harmonic ACE. Вскрывается задний листок фасции Герота, и тракцией среднего пальца от поясничной мышцы надпочечник «вывешивается» на центральной вене. Последняя выделяется, клипируется, пересекается. Подобная тракция позволяет избежать травмы верхней брыжеечной артерии в процессе выделения центральной вены надпочечника (рис. 11, 12)

Позади почечной ножки по поясничной мышце проводится средний палец левой руки хирурга. Аппликатура (расположение) пальцев на данном этапе – тыльной поверхностью кисти проводится ретракция селезенки и хвоста поджелудочной железы краниально, мизинцем и безымянными пальцами проводится ретракция толстой кишки медиально, средний палец – позади почечной ножки, указательный палец – впереди почечной ножки осуществляет тракцию тыльной поверхностью за гонадную вену латерально. При необходимости устанавливается 5-миллиметровый троакар в левой подвздошной области и манипулятором осуществляется дополнительная тракция за гонадную вену и паранефральную клетчатку латерально.

Выделяется передне-боковая поверхность аорты, по краю почечной вены осуществляется мобилизация устья почечной артерии, при наличии поясничных вен последние клипируются и пересекаются между клипсами (рис. 13, 14).

Далее циркулярно мобилизуются почечные артерия и вена до аорты и нижней полой вены. Следующим этапом клипируется дистальная часть мочеточника, последний пересекается. До этого



Рис. 11. Идентификация надпочечниковой вены

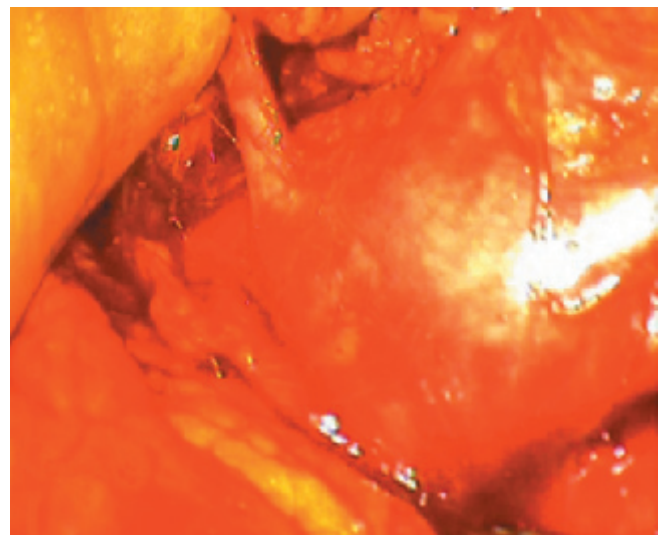


Рис. 12. Скелетированная надпочечниковая вена

момента почка остается фиксированной по ребру с целью предупреждения смещения ее медиально. Только после этого выполняется окончательная мобилизация почки.

Для клипирования почечных сосудов применяли по 2 клипсы Hem-o-Lok XL с запорным механизмом, что обеспечивало надежный гемостаз (рис. 15, 16). Артерия и вена пересекались специальными лапароскопическими сосудистыми ножницами (МФС, Россия) с целью профилактики травмы интимы сосуда. Почка извлекалась из брюшной полости левой рукой хирурга через Dextrus и передавалась для консервации.

Особенностью операции на правой почке является полностью лапароскопическое начало мобилизации. Правее и выше пупка устанавливается оптическая троакары. В правом подреберье по среднеключичной линии – инструментальный (ра-

бочий) троакар. Субксифоидально – 5-миллиметровый троакар для ретракции печени. В правой подвздошной области в верхней точке предполагаемого стояния устройства Dextrus – 5-миллиметровый троакар. Подобный прием направлен на улучшение визуализации при работе в области нижней трети мочеточника (введенная на первом этапе операции рука закрывает поле зрения и не обеспечивает эргономичной работы в данной зоне). Мобилизуется печеночный угол ободочной кишки, восходящая ободочная, слепая кишка до правых подвздошных сосудов. Верифицируется и выделяется мочеточник в зоне перекреста с подвздошными сосудами. Мобилизуется двенадцатиперстная кишка. Выделяется латеральная поверхность нижней полой вены, гонадная вена остается на нижней полой вене. Мочеточник вместе с парауретеральной клетчаткой отводится латерально

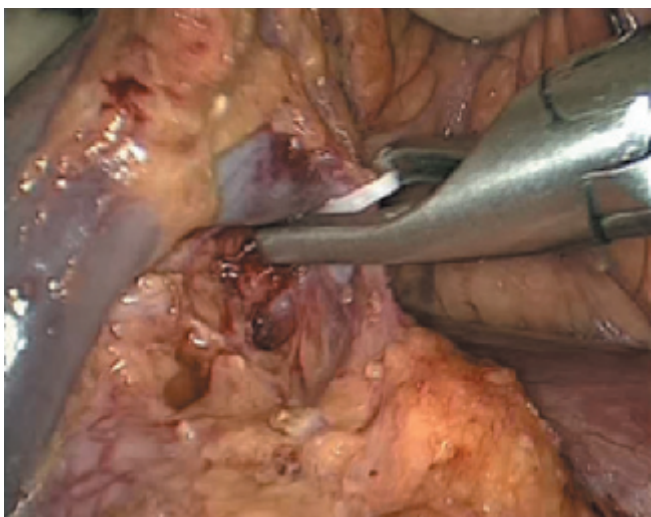


Рис. 13. Клипирование поясничной вены

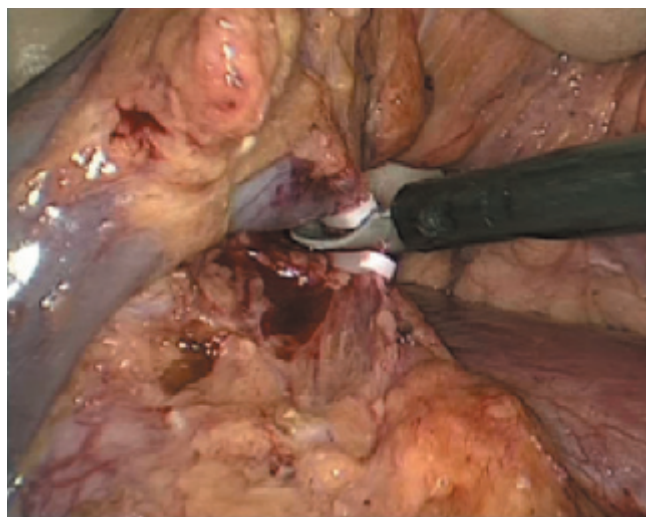


Рис. 14. Пересечение поясничной вены



Рис. 15. Выделенные почечная артерия и вена

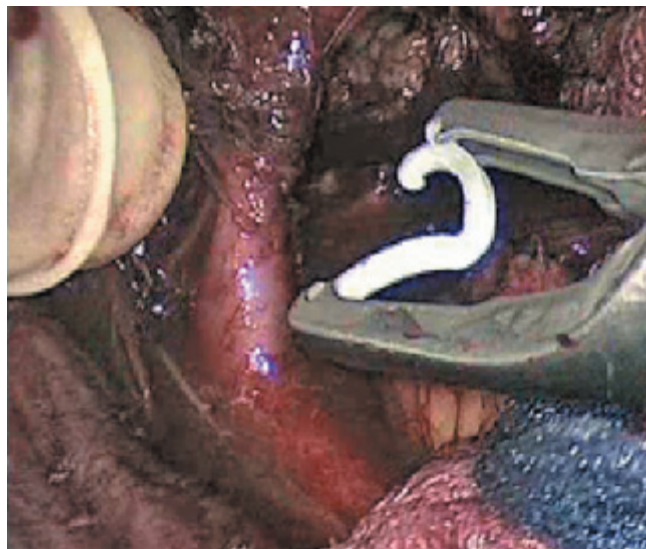


Рис. 16. Этап наложения клипсы Hem-o-Lock на почечную артерию

и вверх от поясничной мышцы и нижней полой вены. После этого устройство для ручного ассистирования Dextrus устанавливается в правом нижнем квадранте передней брюшной стенки через разрез Волковича-Дьяконова, далее операция проходит с мануальным ассистированием.

Средний и указательный пальцы проводятся позади почечной ножки, мизинцем и безымянным пальцем осуществляется тракция двенадцатиперстной кишки и печеночного угла ободочной кишки медиально. По нижней полой вене мобилизация продолжается до устья почечной вены. Вскрывается фасция Герота, надпочечник мобилизуется от верхнего полюса почки. Особенностью правосторонней нефрэктомии является ретрокавальная мобилизация почечной артерии.

Клипирование и пересечение правой почечной артерии осуществляли в ретрокавальном пространстве, для чего почку ротировали медиально. Почку извлекали из брюшной полости через устройство для мануальной ассистенции, помещали в ледяную шугу и перфузировали раствором Custodiol. При восстановленном карбоксиперитонеуме осуществляли ревизию, санацию и дренирование зоны операции.

Особенности левосторонней полностью лапароскопической донорской нефрэктомии. Критерием выбора полностью лапароскопического доступа при левосторонней донорской нефрэктомии являлось нормо- или астеническое телосложение пациента, типичная сосудистая архитектура, наличие послеоперационных рубцов в области мезо- или гипогастрия и повышенные косметические требования донора.

Операция начинается с установки оптического троакара в окологупочной области, создания карбоксиперитонеума и установки двух инструментальных троакаров (5-миллиметрового в левом подреберье и 12-миллиметрового в левой подвздошной области). После стандартной мобилизации левого фланга ободочной кишки и селезенки с соблюдением принципов донорской нефрэктомии, разработанных в нашем центре, производится мобилизация почки в рамках фасции Герота и мочеточника в блоке с гонадной веной. На этапе выделения почечных сосудов, латеральной поверхности надпочечника и его центральной вены требуется установка дополнительного манипулятора для осуществления тракции и адекватной экспозиции почечной ножки. Выполняется доступ Пфанненштиля длиной 5–6 см, через который вводится устройство Dextrus. Конструкция устройства для мануальной ассистенции Dextrus подразумевает закрытие ирисовой мембраны на лапароскопическом троакаре с сохранением карбоксиперитонеума. Через троакар, фиксированный в устройстве, вводится дополнительный инструмент. По завершении мобилизации органа и

почечных сосудов мочеточник и гонадная вена клипируются и пересекаются, зажим, установленный через Dextrus, фиксирует почку за гонадную вену или паранефральную клетчатку в области нижнего полюса, создавая оптимальную экспозицию почечных сосудов. Артерия и вена клипируются и пересекаются с использованием клиппатора Nemo-Lok и лапароскопических сосудистых ножниц. Затем ирисовая мембрана Dextrus открывается, и тракцией зажима, фиксировавшего почку за паранефральную клетчатку нижнего полюса, трансплантат извлекается из брюшной полости. Использование подобного приема, разработанного в нашем центре, позволяет сократить время тепловой ишемии до 1–2 минут в отличие от стандартного полностью лапароскопического варианта операции, когда время тепловой ишемии увеличивается за счет времени, затраченного на помещение почки в контейнер и расширение одного из троакарных доступов для извлечения трансплантата.

Все трансплантации почки осуществлялись по стандартной методике. Реконструкции множественных почечных артерий выполнялись различными способами, описанными ранее [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании открытой техники нефрэктомии продолжительность операции находилась в пределах от 70 до 180 мин ($142 \pm 19,7$). При эндоскопических вмешательствах период операции удалось значительно сократить – продолжительность ЛН составляла 60–140 мин ($103,5 \pm 17,5$), при этом наиболее длительными оказались операции, выполненные полностью лапароскопическим способом. Период первичной тепловой ишемии при ЛН составил от 1 до 4 мин ($2,9 \pm 0,9$), что сопоставимо с показателями при открытых операциях (табл. 2).

Таблица 2

Периоперационные данные

Параметр	ОН, n = 250	ЛН, n = 61	P
Время операции, мин	70–245 ($161,8 \pm 33,8$)	60–140 ($103,5 \pm 17,5$)	<0,05
Время ишемии, с	30–240 (115 ± 45)	60–240 (170 ± 55)	>0,05

Наиболее частым хирургическим осложнением у доноров при использовании открытой техники явилось формирование гематомы или серомы в подкожной жировой клетчатке – 19 случаев (7,6%), в группе ЛН подобных осложнений не наблюдалось (табл. 3). Кровотечение из ложа удаленной почки, развившееся в первые часы после нефрэктомии и потребовавшее ревизии, наблюдалось у двух до-

Таблица 3

Периоперационные осложнения у доноров

Осложнения	Количество (%)	
	ОН, n = 250	ЛН, n = 61
Хирургические		
Кровотечение, ревизия	2 (0,8)	1 (1,6)
Подкожная гематома/серома	19 (7,6)	–
Гематома в забрюшинном пространстве	9 (3,6)	1 (1,6)
Поверхностное инфицирование раны	11 (4,4)	–
Глубокое инфицирование раны	1 (0,4)	–
Послеоперационная грыжа	2 (0,8)	–
Нехирургические		
Пневмония	–	1 (1,6)
Пневмоторакс	2 (0,8)	–
Гемоторакс	1 (0,4)	–
Экссудативный плеврит	14 (5,6)	4 (6,4)
ТЭЛА	1 (0,4)	–
Всего	62 (24,8%)	7 (11,4%)

норов (0,8%) в группе ОН и одного донора (1,6%) в группе ЛН. В последнем случае источником кровотечения являлась поясничная вена после дислокации клипсы. Ревизия и остановка кровотечения были выполнены лапароскопическим способом.

Традиционных осложнений, характерных для операций, проведенных открытым способом, таких как формирование подкожных гематом/сером, поверхностное или глубокое инфицирование раны, образование послеоперационных грыж, в группе ЛН отмечено не было. Обращает внимание более частое образование гематом в ложе удаленной почки после открытых вмешательств. Нехирургические, преимущественно торакальные, осложнения наблюдались с одинаковой частотой в обеих группах (см. табл. 3).

Таким образом, проведенный анализ со всей очевидностью показывает снижение частоты осложнений нефрэктомии у донора при использовании лапароскопического доступа ($P < 0,05$). Кроме того, после лапароскопических операций отмечены меньшая потребность в анальгетиках, менее продолжительное назначение антибиотиков, более быстрая реабилитация после операции и меньшие сроки госпитализации.

Непосредственные результаты родственной трансплантации почки в зависимости от способа нефрэктомии у донора представлены в табл. 4.

Отсроченная функция почечного трансплантата, потребовавшая проведения сеансов гемодиализа, отмечена в 3 наблюдениях в группе ЛН (4,9%) и в 20 случаях (8%) в группе ОН.

Таблица 4

Восстановление функции трансплантата и хирургические осложнения у реципиентов

Показатель	Количество (%)	
	ОН, n = 250	ЛН, n = 61
Сверхострое отторжение	2 (0,8%)	–
Отсроченная функция	20 (8%)	3 (4,9%)
Первично нефункционирующий трансплантат	1 (0,4%)	1 (1,6%)
Артериальный тромбоз	–	1 (1,6%)
Некроз мочеточника	6 (2,4%)	–
Несостоятельность уретероцистоанастомоза	5 (2,0%)	–
Стриктура уретероцистоанастомоза	2 (0,8%)	–
Аррозивное кровотечение	1 (4,7%)	–
Ранние потери трансплантата	4 (1,6%)	2 (3,2%)

При открытой технике изъятия почки в раннем послеоперационном периоде утрачено 4 трансплантата. При эндоскопической методике утрачено 2 трансплантата: один по причине тромбоза, а один как нефункционирующий. Единственный случай тромбоза почечной артерии наблюдался после лапароскопического изъятия почки с одной артерией и, скорее всего, был обусловлен техническими трудностями при формировании анастомоза с внутренней подвздошной артерией реципиента. В то же время в 10 наблюдениях лапароскопического изъятия почек с множественными артериями все трансплантации прошли без осложнений. Важно подчеркнуть, что в группе ЛН не наблюдали урологических осложнений, в то время как их частота в группе ОН составила 5,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мануально-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия является наиболее эффективным и безопасным хирургическим вмешательством у донора, имеющим преимущества по сравнению с открытой методикой выполнения данной операции: улучшенная визуализация и возможность прецизионной манипуляции тканями и анатомическими структурами, значительно меньшая травматизация трансплантата (забор единым блоком с паранефральной и парауретеральной клетчаткой), облегчение диссекции у пациентов с ожирением, сокращение продолжительности вмешательства, снижение риска послеоперационных осложнений, ранняя реабилитация, лучший косметический эффект.

Преимущества ЛМАН перед полностью ЛН определяются следующими соображениями: наличие руки в операционном поле облегчает определе-

ние синтопии почки, сосудов, мочеточника и выполнение пальпации, диссекции и ретракции тканей; рациональное использование разреза на передней брюшной стенке, неизбежно выполняемого для извлечения органа при лапароскопической операции; быстрое извлечение трансплантата из брюшной полости; максимальное сокращение периода тепловой ишемии; сокращение продолжительности вмешательства и повышение его безопасности.

Данная техника позволяет принять к рассмотрению значительное количество доноров, имеющих избыточную массу тела, что ранее считалось относительным противопоказанием к операции. Наличие нескольких артерий у почки, подлежащей изъятию, ни в одном случае не стало препятствием к выполнению лапароскопического вмешательства. Немедленная начальная функция почечных трансплантатов, полученных лапароскопическим способом, наблюдается так же часто, как при открытых нефрэктомиях. Разработанные алгоритмы выполнения лапароскопической нефрэктомии позволяют одинаково успешно производить изъятие как правой, так и левой почки. Результаты трансплантации не отличаются от таковых при заборе органа традиционным способом. Отмечена меньшая частота урологических осложнений.

Дальнейшее совершенствование и распространение в отечественных центрах методики ЛМАН несомненно будет способствовать развитию прижизненного донорства почки, привлечению большего количества потенциальных доноров и увеличению числа проводимых трансплантаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белорусов О.С., Горяинов В.А.* Выбор доступа при нефрэктомии у живого родственного донора // Клиническая хирургия. 1991. № 2. С. 82–84.
2. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 3. С. 144–233.
3. *Готье С.В.* Очерки клинической трансплантологии. М. 2009. С. 108–109.
4. *Готье С.В., Луцевич О.Э., Мойсюк Я.Г. и др.* Лапароскопическая мануально-ассистированная донорская нефрэктомия. Первый российский опыт // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 1. С. 56–60.
5. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.* Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2009 году. II сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 3. С. 6–16.
6. *Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Толстых М.П. и др.* Эндовидеохирургическая мануально-ассистированная (гибридная) нефрэктомия. Учебно-методическое пособие. М. 2008. С. 3–25.
7. *Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Луцевич Э.В. и др.* Лапароскопические мануально-ассистированные (гибридные) операции. Учебно-методическое пособие. М. 2008. С. 3–30.
8. *Перлин Д.В., Александров И.В., Анашкин В.А.* Первый опыт лапароскопической донорской нефрэктомии в России // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 34–39.
9. *Шаршаткин А.В.* Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора. Дисс. докт. мед. наук. М. 2009. С. 160–162.
10. *Delmonico F.L., McBride M.A.* Analysis of the wait list and deaths among candidates waiting for a kidney transplant // Transplantation. 2008. Vol. 27; 86 (12). P. 1678–1683.
11. *Derweesh I.H., Goldfarb D.A., Abreu S.C. et al.* Laparoscopic live donor nephrectomy has equivalent early and late renal function outcomes compared with open donor nephrectomy // Urology. 2005. Vol. 65 (5). P. 862–866.
12. *Dols L.F.C., Kok N.F.M., Ijzermans J.N.M.* Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques // Transplant. Int. 2010 Vol. 23. P. 121–127.
13. *Giessing M.* Laparoscopic living-donor nephrectomy // Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2004. Vol. 19. Supplement 4. P. IV36–IV40.
14. *Halgrimson W.R., Campsen J., Mandell M.S., Kelly M.A., Kam I., Zimmerman M.A.* Donor Complications Following Laparoscopic Compared to Hand-Assisted Living Donor Nephrectomy: An Analysis of the Literature // Journal of Transplantation. 2010. Vol. 2010.
15. *Jacobs S.C., Flowers J.L., Dunkin B. et al.* Living donor nephrectomy // Curr. Opin. Urol. 1999. Vol. 9. P. 115–120.
16. *Jones K.W., Peters T.G., Walker G.W.* Anterior-retroperitoneal living donor nephrectomy: technique and outcomes // Am. Surg., 1999. Vol. 65. P. 197–204.
17. *Knoepp L., Smith M., Huey J., Mancino A., Barber H.* Complication after laparoscopic donor nephrectomy: a case report and review // Transplantation. 1999. Vol. 68. P. 449–451.
18. *Kok N.F., Alwayn I.P., Schouten O. et al.* Mini-incision open donor nephrectomy as an alternative to classic lumbotomy: evolution of the open approach. Transplant. Int. 2006. 19: 500.
19. *Lowell J.A., Taylor R.J.* The evaluation of the living renal donor, surgical techniques and results // Semin. Urol. 1994. Vol. 12. P. 102–107.
20. *Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.* Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis // Transplantation 2002. Vol. 74. P. 1377–1381.
21. *Mjoen G., Holdaas H., Pfeffer P. et al.* Minimally invasive living donor nephrectomy – introduction of hand-assistance // Transplant. Int. 2010. Vol. 23. P. 1008–1014.
22. *Morris P.J.* The donor and donor nephrectomy. Kidney transplantation. Principles and practice, 4th ed., Philadelphia. P.A., WB Saunders. 2001. P. 89–105.

23. *Nanidis T.G., Antcliffe D., Kokkinos C. et al.* Laparoscopic versus open live donor nephrectomy in renal transplantation: a meta-analysis. *Annals of Surgery* 2008. Vol. 247. № 1. P. 58–70.
24. *Neipp M., Jackobs S., Becker T. et al.* Living donor nephrectomy: flank incision versus anterior vertical mini-incision. *Transplantation*. 2004. 78. 1356.
25. *Norman D.J.* The kidney transplant wait-list: allocation of patients to a limited supply of organs. *Semin Dial.* 2005. Nov-Dec; 18 (6). P. 456–459.
26. *Peters T.G., Repper S.M., Jones K.W. et al.* Living kidney donation: recovery and return to activities of daily living // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14. P. 433–438.
27. *Pietrow P.K., Albala D.M.* Hand-assisted urological laparoscopy. *Curr. Opin. Urol.* 2002. Vol. 12. P. 233–237.
28. *Ponticelli C., Kahan B.* Principales and practice in renal transplantation. 3d ed. Philadelphia. P.A., WB Sanders. 2000. P. 245–258.
29. *Ratner L.E., Smith P., Montgomery R.A. et al.* Laparoscopic live donor nephrectomy: pre-operative assessment of technical difficulty // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14. P. 427–432.
30. *Ruiz-Deya G., Cheng S., Palmer E., Thomas R., and Slakey D.* Open donor, laparoscopic donor and hand assisted laparoscopic donor nephrectomy: a comparison of outcomes // *Journal of Urology* 2001. Vol. 166 (4). P. 1270–1274.
31. *Simforoosh N., Basiri A., Tabibi A., Shakhssalim N., and Hosseini S.M.* Moghaddam. Comparison of laparoscopic and open donor nephrectomy: a randomized controlled trial // *British Journal of Urology International* 2005. Vol. 95. № 6. P. 851–855.
32. *Suzuki K., Ushiyama T., Ishikawa A. et al.* Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: the initial 2 cases // *J. Urol.*, 1997. Vol. 158. P. 1353–1356.
33. *Ushigome H., Yasui H., Okamoto M., Akioka K., Nakamura K., Kadotani Y., Ohmori Y., Oka T., Yoshimura N.* Pulmonary embolism in a living-related kidney transplantation donor // *Surg Today*. 2003. 33 (5). P. 399–402.
34. *Wright A.D., Will T.A., Holt D.R., Turk T.M. and Perry K.T.* Laparoscopic living donor nephrectomy: a look at current trends and practice patterns at major transplant centers across the United States // *Journal of Urology* 2008. Vol. 179. № 4. P. 1488–1492.
35. *Wadstrom J., Lindstrom P.* Hand-assisted retroperitoneoscopic living-donor nephrectomy: initial 10 cases // *Transplantation*. 2002. Vol. 73. P. 1839–1840.
36. *Wadstrom J.* Surgical advances in living donor nephrectomy. Abstr. of the E.S.O.T. Satellite Symposium on Living Donor Kidney Transplantation, Venice Lido. 2003. P. 18–19.
37. *Wolf J.S., Tchetgen M.B., Merion R.M.* Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy // *Urology* 1998. 52. 885.
38. *Yang S.C., Ko W.J., Byun Y.J., Rha K.H.* Retroperitoneoscopy assisted live donor nephrectomy: the Yonsei experience // *J. Urol.*, 2001. Vol. 165. P. 1099.
39. *Yohannes P., Smith A.D., Lee B.R.* Hand-assisted laparoscopic renal surgery: current trends and applications // *Arch. Esp. Urol.* 2002. Vol. 55. P. 756–766.
40. *Zakhariev T., Panchev P., Beleva B., Naumova E. et al.* Problems relating to vascular reconstruction in renal transplantation from a living donor // *Khirurgia, Sofia*. 1999. Vol. 55. P. 11–15.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

Сюткин В.Е.¹, Андрейцева О.И.¹, Чжао А.В.^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Обобщен собственный опыт противовирусной терапии возвратной инфекции HCV после трансплантации печени. С 2002 по 2010 гг. 19 пациентов получили 22 курса лечения пегилированными интерферонами и рибавирином. Стойкий вирусологический ответ составил 25% при анализе в зависимости от назначенного лечения и 40% при анализе per protocol. Применение факторов роста позволило уменьшить частоту снижения доз противовирусных препаратов и перерывов в терапии. Авторы обращают внимание на медленную раннюю вирусную кинетику в изученной группе больных, что обосновывает увеличение продолжительности противовирусной терапии более 48 недель.

Ключевые слова: трансплантация печени, противовирусная терапия, пегилированные интерфероны, рибавирин, гепатит С

POSSIBILITIES OF HEPATITIS C ANTIVIRAL TREATMENT IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Syutkin V.E.¹, Andreytzeva O.I.¹, Chzhao A.V.^{1, 2}

¹ N.V. Sklifosovsky institute research of Emergency Medicine, Moscow

² Chair of transplantology of the 3d Moscow Medical University

The results of 21 courses of antiviral therapy (AT) in 18 pts with HCV infection after cadaveric liver transplantation have been analyzed. (One recipient received AT twice due to noncompliance and two patients re-started AT PEG-IFN monotherapy). AT included PEG-IFN alpha-2a (180 mcg/w) in 18 cases or PEG-IFN alpha-2b (1,5 mcg/kg/w) in 3 cases combined with RBV (9,9 (3,3) mg/kg/day). Since 2008 epoetin-alfa (30,000 U/w) and filgrastim (300 mcg/w) were added to correct cytopenias for all treatment duration. Sustained virologic response was achieved in 25% cases (ITT) or in 40% cases (completed 80/80/80 rule per protocol). Rapid virologic response occurred only in 2 patients with non-1 genotype HCV with respectively low viral load, and complete early virologic response (EVR) – in 10 (56%) of 18 patients. Complete EVR occurred in all non-1 genotype pts, but only in 5/13 pts with HCV genotype 1 ($p = 0,036$). Four pts achieved negative serum HCV RNA post 12 week of AT. The early viral dynamic is slower in AT of recurrent HCV infection in liver transplant recipients than in non-transplanted patients. Growth factors can safely and effectively be used in complex treatment of hepatitis C after liver transplantation.

Key words: liver transplantation, antiviral therapy, PEG-IFN, ribavirin, hepatitis C

Терминальные стадии хронического гепатита С (цирроз, гепатоцеллюлярный рак) являются ведущими причинами трансплантации печени в США и Европе [29]. В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в связи с осложнениями гепатита С. В Мо-

сковском центре трансплантации печени (ЦТП) за период с сентября 2000 по сентябрь 2010 гг. проведена 171 ОТП 163 пациентам, в том числе 60 ТП (36,8%) – по поводу терминальных стадий хронического гепатита С. Возвратная инфекция HCV приводит к развитию хронического гепатита (ХГ) по крайней мере у половины реципиентов в тече-

Статья поступила в редакцию 18.10.10 г.

Контакты: Сюткин Владимир Евгеньевич, к. м. н., научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Тел. 8-903-127-94-78, e-mail: vsyutkin@rambler.ru

ние первого года после ОТП и практически в 100% случаев – в течение ближайших 5 лет, причем в 30% случаев к этому времени формируется цирроз трансплантата [4, 7, 8, 29]. Большинство исследователей предлагают начинать противовирусную терапию (ПВТ) не ранее, чем через 3–6 месяцев после ОТП, после подтверждения гистологических признаков болезни трансплантата. Опубликовано несколько систематических обзоров, посвященных анализу результатов ПВТ возвратной инфекции HCV после ОТП препаратами пегилированного интерферона (ПЕГ-ИФН) и рибавирина (РБВ). Стойкий вирусологический ответ (СВО) составляет 24–30% [6, 17, 34, 35]. Большинство работ, включенных в мета-анализы, охватывали небольшое число больных при значительной вариабельности схем лечения, изменявшихся с течением времени. Существенным ограничением ПВТ после ОТП является переносимость терапии. Значительное число реципиентов вынуждены прерывать терапию или уменьшать дозы противовирусных препаратов в связи с развитием цитопении, что отрицательно сказывается на возможности эрадикации вируса. Кроме того, в литературе нет единого мнения по поводу возможности развития острого клеточного отторжения (ОКО), а также индукции аутоиммунитета под воздействием α -интерферона в этой группе больных.

В настоящей работе мы обобщили опыт проведения противовирусной терапии больным с гепатитом С трансплантата в Московском центре трансплантации печени за период с 2002 по 2010 гг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы инициировали 22 курса ПВТ 19 больным, перенесшим ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С (у 3 пациентов попытка проведения ПВТ предпринималась дважды).

Первый курс ПВТ, проведенный в 2002 г., осуществлялся препаратами рекомбинантного ИФН и рибавирина, остальные – комбинированной терапией ПЕГ-ИФН и РБВ (21 курс) или монотерапией ПЕГ-ИФН (2 курса).

Условно можно выделить два этапа изучения возможностей ПВТ в данной группе больных.

Первый этап (2002–2008 гг.) характеризовался частым уменьшением доз противовирусных препаратов вследствие развития цитопении, отсутствием применения факторов клеточного роста (эритропоэтина, гранулоцитарного-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)), повышенной настороженностью в плане риска развития ОКО. Ранняя вирусная кинетика не принималась в расчет при планировании продолжительности лечения и прогнозировании его эффективности. Большинство пациентов, инфици-

рованных HCV 1-го генотипа, не получили полного (48-недельного) курса ПВТ в связи с развитием нежелательных явлений. В течение этого периода было инициировано 10 курсов ПВТ 9 больным (табл. 1).

Начиная с 2009 г. при проведении ПВТ мы стали стремиться к максимальному повышению приверженности пациентов к лечению. Активно используются эритропоэтин в высоких дозах (30.000 Ед в неделю) и Г-КСФ (300 мкг/неделю) для профилактики и коррекции цитопении, часто на протяжении всей ПВТ. При определении предстоящей длительности терапии учитываются параметры ранней вирусной кинетики (быстрый вирусологический ответ (БВО), ранний вирусологический ответ (РВО), правило отмены ПВТ при отсутствии РВО на 12-й неделе и др.) Эти черты характеризуют *настоящий этап* проведения лечения больным хроническим гепатитом С трансплантата в Московском центре трансплантации печени.

На момент проведения анализа инициировано 12 курсов ПВТ 10 пациентам. Двум пациенткам попытка проведения ПВТ предпринималась повторно после отмены лечения вследствие быстрого развития тяжелой гемолитической анемии. Повторный курс лечения проводился в режиме монотерапии ПЕГ-ИФН. Одному из пациентов после неуспешной попытки лечения проведен повторный курс ПВТ (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных, получавших ПВТ в ЦТП в 2002–2008 гг. и после 2008 г.

Характеристики	2002–2008 гг. (n = 9)	2009–2010 гг. (n = 10)
Пол мужской/женский	8/1	6/4
Возраст при начале ПВТ (М (95% ДИ)), годы	51 (45,5; 56,5)	46,3 (38,4; 54,2)
Месяц после ОТП (Ме (Q25; Q75))	9,5 (6; 12)	7,5 (4; 12,5)
1-й / не 1-й генотип	7/2	7/3
Виремия (log10 МЕ/мл, М (95% ДИ))	7,3 (6,8; 7,9)	7,2 (6,6; 7,8)
Иммunosupрессия (ЦИК-А/ТАК)	7/2	4/6
Масса тела (М (95% ДИ)), кг	73,8 (57,7; 89,9)	71,2 (60,9; 81,4)
Среднесуточная доза РБВ, мг/кг (М (SD))	8,9 (2,0)	10,6 (2,7)
Частота снижения дозы или отмены ПЕГ-ИФН	7/9*	0/10*
Частота использования Г-КСФ	1/9**	8/10**

Примечание. * P = 0,027; ** p = 0,008.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Результаты противовирусной терапии больных гепатитом С трансплантата, получавших лечение до 2009 г.

Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 3-го генотипа, составила 20 и 23 недели. Длительность ПВТ у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, составила в 4 случаях 17–25 недель, в 3 случаях – 32–45 недель, и в одном случае – 80 недель.

Этот пациент начинал ПВТ в августе 2008 г. В течение первых 32 недель лечение имело все черты первого этапа ПВТ в ЦТП. Доза РБВ была быстро снижена с 1200 до 800 мг/сутки, а прием ПЕГ-ИФН неоднократно прерывался. Дозы препарата редуцировались до 135 и 90 мкг/нед. из-за тяжелой нейтропении, факторы клеточного роста не применялись. В итоге к 32-й неделе терапии уровень виремии снизился незначительно (с $1,73 \times 10^{*7}$ МЕ/мл до $7,06 \times 10^{*5}$ МЕ/мл), что, однако, сопровождалось нормализацией АЛТ и АСТ. С марта 2009 г. ПВТ была продолжена с использованием полных доз препаратов ПЕГ-ИФН альфа2а (180 мкг/нед.) и РБВ в дозе 800–1000 мг/сутки. Для коррекции анемии пациент получал эритропоэтин в дозе 30.000 Ед/неделю, для коррекции нейтропении – Г-КСФ в дозе 300 мкг/нед. за сутки до введения ПЕГ-ИФН. Через 10 недель ПВТ, проводимой в таком режиме, был получен полный РВО, авиремия сохранялась на протяжении всего курса ПВТ, но через 2 месяца после окончания ПВТ был зарегистрирован рецидив с возобновлением репликации HCV.

У 7 из 9 пациентов в процессе проведения ПВТ приходилось снижать дозу ПЕГ-ИФН или прерывать терапию из-за развития цитопений, Г-КСФ до 2008 г. не применялся. Снижение дозы или отмена РБВ вследствие развития анемии требовались у 4 из 9 больных. Эритропоэтин назначался двум из них в низких дозах (по 2000 Ед 3 раза в неделю) в течение небольшого периода времени и не приводил к достаточной компенсации анемии. Так, у одного из пациентов последние 15 недель ПВТ содержание гемоглобина в крови не превышало 90 г/л.

Быстрый вирусологический ответ не был получен ни в одном из семи случаев (в трех случаях уровень виремии на 4-й неделе ПВТ не исследовался), а полный РВО – у 5 пациентов. У 2 из них впоследствии наступил рецидив.

Стойкий вирусологический ответ был получен у 3 из 9 пациентов (33%). Он наблюдался у 2 больных с возвратной инфекцией HCV 1-го генотипа при продолжительности ПВТ в течение 40 и 45 недель и у одного больного, инфицированного вирусом 3-го генотипа при продолжительности терапии 20 недель.

Двух из 9 больных (22%) можно квалифицировать как «неответчиков» на лечение ПЕГ-ИФН и

РБВ. У 4 из 9 пациентов после отмены ПВТ наступил рецидив (44%).

Следующее клиническое наблюдение, на наш взгляд, хорошо отражает основные черты первого этапа противовирусной терапии больных хроническим гепатитом трансплантата печени в ЦТП.

Б., ж, 53 года.

В дотрансплантационном периоде проводилась склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода. 26.12.2001 перенесла ОТП по поводу ЦП в исходе ХГ С. Ранний послеоперационный период протекал гладко. Ишемически-реперфузионные повреждения легкой степени тяжести с нормализацией функциональных печеночных проб к 18-му дню. Иммуносупрессивная терапия – циклоспорин-А, азатиоприн, преднизолон. В начале 2-го месяца после ОТП кратковременное увеличение активности АЛТ шестикратно, АСТ троекратно с нормализацией в течение 2 недель. В крови появилась РНК HCV 1-го генотипа ($2,7 \times 10^6$ копий/мл). Несмотря на стойко нормальные показатели активности АЛТ, АСТ через 5 месяцев после ОТП проведена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании ткани печени: хронический активный гепатит с инфильтрацией портальных трактов зрелыми лимфоцитами, с выходом инфильтратов за пограничную пластинку и в дольки.

Начата противовирусная терапия препаратами Интрон А (3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю) и рибавирин в дозе 1000–800 мг внутрь ежедневно. (Вес пациентки 45 кг.) Лечение сопровождалось развитием значительной анемии (Hb 80–90 г/л) и умеренной лейкоцитозии (лейкоциты – 2,5 тыс./мкл; нейтрофилы – 1,2 тыс./мкл.) Лечение рибавирином приходилось прекращать 4 раза сроком на 2–2,5 недели. После восстановления уровня Hb более 100 г/л лечение возобновлялось. Через 6 месяцев ПВТ виремия составляла $8,8 \times 10^3$ копий/мл, при гистологическом исследовании ткани печени – признаки активного гепатита с умеренной гистологической активностью, прекращено лечение интерфероном. Продолжена терапия Ребетолом еще в течение 6 месяцев.

В июле 2003 г. у пациентки диагностирована обширная язва пищевода на фоне рубцовой стриктуры пищевода и стойкого кардиоспазма. При консервативной терапии проходимость пищевода восстановилась. С этого времени у пациентки впервые наблюдается незначительное увеличение активности АЛТ и АСТ, которое периодически сменяется нормальными показателями.

С февраля 2004 г. отмечает нарастание дисфагии. Проведено несколько сеансов бужирования пищевода с положительным эффектом. Пациентка после выписки питалась самостоятельно. Употребляла в пищу обычные продукты. Переведена на монокомпонентную иммуносупрессию циклоспорином А. Преднизолон отменен.

С этого времени отмечается резкое увеличение активности аминотрансфераз до 7–10-кратного, повышение активности ГГТ и ЩФ в 3–4 раза. 28.05.04 по результатам биопсии печени диагностирован активный хронический гепатит С (ИГА 16 баллов).

С 1.06.04 возобновлена противовирусная терапия препаратами Пегасис (135 мг п/к еженедельно) и рибавирин (400 мг/сутки). К 10-й неделе ПВТ получен биохимический ответ, а к 12-й неделе – полный РВО. Однако в связи с лейкопенией (900–1200 клеток/мкл) и анемией (Hb – до 75 г/л), за этот период времени трижды полностью отменяется ПВТ, в остальное время пациентка получает редуцированные дозы Пегасиса (90 мг/нед.) Базовая концентрация циклоспорина в этот период составляет 200–250 нг/мл. Вскоре после получения РВО отмечается постепенное увеличение активности АЛТ, АСТ, ГГТ до 3–5 ВГН, при нормальном содержании билирубина.

На 19-й неделе ПВТ (18.10.04) появились признаки декомпенсации болезни печени (гипоальбуминемия 26 г/л, гипокоагуляция, асцит). Обсуждалось ОКО, без гистологической верификации проведен «пульс» метилпреднизолоном (500 мг в/в), внутрь добавлен микофенолат (2000 мг/сутки), преднизолон. Репликация HCV возобновилась ($1,4 \times 10^4$ копий/мл). Через 17 дней (4.11.04) проведена пункционная биопсия печени. По данным гистологического исследования биоптата – хронический активный гепатит, цирроз печени. Активность АЛТ и АСТ уменьшилась до 1,5 ВГН. Признаки гипоальбуминемии и гипопротромбинемии сохранялись.

С 7.03.05 отметила затруднение прохождения пищи по пищеводу, вынуждена была перейти на прием полужидкой пищи. Сеансы бужирования пищевода без существенного эффекта. 8.11.05 проведена гастростомия, антеградное бужирование пищевода. При осмотре в операционной ране – картина цирроза печени. Виремия – 3×10^8 копий/мл. В послеоперационном периоде пациентка принимала пищу в гастростому, прибавила в весе, компенсировались лабораторные показатели.

18.01.07 пациентке проведено стентирование пищевода. Пациентка начала питаться через рот. При ЭГДС отмечено наличие ВРВП* 1–2-й ст. 20.04.07 оперативное закрытие гастростомы. Во время операции эвакуировано 7 л асцитической жидкости. С июля по ноябрь 2007 г. неоднократно выполнялось дренирование брюшной полости, переливание альбумина.

15.11.07 у пациентки произошло кровотечение из ВРВП с последующим развитием печеночной комы и смерти.

2. Результаты противовирусной терапии больных гепатитом С трансплантата, получавших лечение с 2009 г.

На момент проведения анализа 7 больных завершили ПВТ, 3 продолжают получать лечение. Однако окончательная оценка эффективности ПВТ возможна только у 5 из 7 пациентов (2 пациента наблюдаются после завершения ПВТ менее 6 месяцев). Два из этих 5 больных оказались «неответчиками», в двух случаях произошел рецидив после отмены ПВТ. У последнего больного после повторного курса ПВТ, проводившегося в условиях высокой приверженности к терапии, наблюдается СВО.

Факторы роста назначались длительно большинству пациентов. Восемь из 10 больных в процессе ПВТ получали Г-КСФ, шесть – эритропоэтин в высоких дозах. Благодаря использованию факторов роста дозу ПЕГ-ИФН не требовалось уменьшать ни в одном случае. К сожалению, дозу РБВ пришлось временно уменьшать у шести пациентов, а в двух случаях – отказаться от его использования при проведении повторных курсов ПВТ. (Первые курсы были прерваны через 5 и 7 недель из-за тяжелого гемолиза.) При проведении ПВТ в этой группе больных содержание гемоглобина поддерживалось на уровне не ниже 100 г/л.

Быстрый вирусологический ответ был получен у 2 больных, а полный РВО – у 6 пациентов. Интересно, что рецидив наступил через 2 месяца после отмены ПВТ у одного из пациентов, инфицированного HCV 3-го генотипа, получавшего ПВТ на протяжении 24 недель (ПЕГ-ИФН альфа 2а 180 мг/нед. и РБВ в дозе 800 мг/сутки в течение первых 12 недель, 600 мг – в течение последующих 12 недель). У этого пациента наблюдался БВО, авиремия сохранялась весь период терапии.

3. Эффективность противовирусной терапии в зависимости от назначенного или фактически полученного лечения

Итак, к моменту настоящего анализа СВО наступил у 4 пациентов, у которых ПВТ завершена, и длительность наблюдения после ее окончания составляет 6 и более месяцев. Если проводить анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ), то есть по отношению ко всем больным, получившим по крайней мере 1 дозу ПЕГ-ИФН (16 больных), частота СВО в нашей группе больных составит 25%. При анализе в зависимости от фактически полученного лечения (*per protocol*) частота СВО составит 40%, поскольку только 10 пациентов получили адекватный по длительности (не менее 20 недель при 3-м генотипе HCV, и не менее 40 недель – при 1-м генотипе HCV) и приверженности к терапии (отсутствие перерывов в приеме ПЕГ-ИФН) курс ПВТ. Результаты

*ВРВП – варикознорасширенные вены пищевода (прим. н. редактора).

ПВТ в зависимости от назначенного и фактически полученного лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты противовирусной терапии

Исходы	Анализ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ): получили 1 и более доз ПЕГ-ИФН	Анализ в зависимости от фактически полученного лечения – <i>per protocol</i> : выполнили правило 80/80/80
Количество курсов ПВТ	21	10
Завершили наблюдение	16	10
Продолжают терапию	3	
Продолжают наблюдение	2	
Стойкий вирусологический ответ	4 (25%)	4 (40%)
Рецидив	6 (37,5%)	3 (30%)
Нет ответа	4 (25%)	3 (30%)
Прервали лечение (гемолиз)	2 (12,5%)	
Биохимический ответ	72%	80%

Вариант анализа результатов ПВТ в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) нами фактически обсужден выше. Большинство больных, у которых наступил рецидив (67%) после отмены ПВТ, не получали лечение достаточно длительно (2 пациента) или получали неадекватные дозы с перерывами в терапии ПЕГ-ИФН (2 пациента).

Более интересным нам представляется анализ *per protocol*. Он подразумевает выполнение так называемого правила «80/80/80». То есть больные должны получить не менее 80% расчетных доз ПЕГ-ИФН и РБВ при длительности лечения не менее 80% от запланированной. Отсутствие РВО после 12 недель терапии позволяет применять другое правило – прекращения терапии (*stopping rule*). Из 6 больных, у которых ПВТ оказалась неуспешной, 3 являлись истинными «неответчиками». То есть при получении адекватных доз препаратов к 12-й неделе лечения РВО не наблюдался. У трех других пациентов после окончания ПВТ наблюдался рецидив. В одном случае, который был уже подробно описан нами ранее, больной, инфицированный HCV 1-го генотипа, в течение первых 32 недель ПВТ получал неадекватные дозы ПЕГ-ИФН и РБВ, но после возобновления терапии в адек-

ватных дозах к 10-й неделе имел авиремию, биохимический ответ и продолжал получать ПВТ до 80 недель. Другой пациент, инфицированный HCV 3-го генотипа, получал лечение ПЕГ-ИФН и РБВ в адекватных дозах в течение 24 недель. Наблюдался БВО, однако уже через 2 месяца после отмены ПВТ зарегистрирован вирусологический рецидив. При гистологическом исследовании ткани печени – картина субтотального стеатоза, гепатит минимальный. В третьем случае лечение проводилось в течение 48 недель полными дозами Пегасиса и рибавирина (800 мг/сутки) при весе пациента 61 кг по поводу инфекции HCV 1-го генотипа. Получен полный РВО, но уже через месяц после окончания терапии наблюдался рецидив.

4. Особенности ранней вирусной кинетики при лечении больных гепатитом С трансплантата

Быстрый вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови на 4-й неделе ПВТ) наблюдался нами только у 2 пациентов (со 2-м и 3-м генотипами вируса) из 18 (11%). В обоих случаях виремия до начала ПВТ была *относительно* невысокой (не превышала нижний квартиль log 10–6,6 МЕ/мл).

Полный ранний вирусологический ответ (элиминация РНК HCV из сыворотки крови не позднее 12-й недели после начала ПВТ) наблюдался у 10 (56%) наших пациентов из 18 случаев, когда он мог быть оценен. В двух случаях преждевременное прекращение терапии или неадекватные дозы ПЕГ-ИФН не позволили ему конвертироваться в СВО. Двое больных продолжают наблюдаться после завершения ПВТ. У двух пациентов наблюдается рецидив, у 4 полный РВО конвертировался в СВО. Таким образом, при анализе *per protocol* у 4 (67%) из 6 пациентов, у которых получен полный РВО, он конвертировался в СВО. Полный РВО был получен во всех 5 курсах ПВТ больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, и только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,036$). Нам не удалось выявить статистически значимого влияния пола, возраста, массы тела пациентов, срока начала ПВТ после ОТП, уровня виремии до ПВТ, характера иммуносупрессии (циклоспорин или такролимус), а также среднекурсовой дозы рибавирина (в расчете на кг массы тела) на вероятность получения полного РВО.

У 4 (30,8%) из 13 пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, у которых была возможна оценка виремии на 12-й неделе ПВТ, наблюдался неполный РВО. То есть к 12-й неделе ПВТ, происходило уменьшение виремии в 100 и более раз, но РНК HCV продолжала определяться в крови. У всех этих больных авиремия была получена в последующем (на 18, 22, 23 и 42-й неделях ПВТ), то есть наблюдался медленный (в 3 случаях) и очень медленный

(1 пациент) вирусологический ответ. В одном случае лечение было прекращено на 32-й неделе, что привело к рецидиву репликации HCV. У другого пациента общая продолжительность ПВТ в 80 недель, по-видимому, оказалась недостаточной для получения СВО. Двое больных продолжают получать терапию. Планируемая продолжительность курса – 72 недели.

5. Клиническая эффективность ПВТ

Помимо вирусологической эффективности чрезвычайно важна оценка клинической эффективности ПВТ, а также динамика активности АЛТ и АСТ (биохимический ответ) и изменение ИГА (гистологический ответ).

Восемнадцать курсов ПВТ были начаты больным с повышенными показателями активности АЛТ и АСТ. В 13 (72%) из них противовирусная терапия препаратами пегилированного интерферона и рибавирина привела к нормализации активности АЛТ и АСТ. В 4 случаях после полной нормализации активности АЛТ и АСТ вскоре после начала ПВТ при продолжении терапии активность аминотрансфераз вновь незначительно увеличивалась на фоне сохраняющейся авиремии. Такую динамику аминотрансфераз можно связать с предполагаемой индукцией аутоиммунитета под воздействием ИФН. Мы не наблюдали гистологически доказанного ОКО ни в одном случае ПВТ. Выше мы привели наблюдение за пациенткой, у которой предполагалось ОКО на 18-й неделе ПВТ, однако гистологическое исследование ткани печени проведено не было. ПВТ была прервана, несмотря на получение РВО, и вскоре после отмены ПВТ наблюдался вирусологический рецидив. Показатели активности аминотрансфераз сохранялись повышенными. У другого пациента после окончания ПВТ наблюдалось некоторое уменьшение активности АЛТ и АСТ, однако из-за вирусологического рецидива после курса ПВТ их нормализация не наступила. В двух других случаях повышение активности аминотрансфераз в последние недели ПВТ носило транзиторный характер. После отмены лечения активность аминотрансфераз постепенно нормализовалась, что сопровождалось СВО.

В 3 случаях после прекращения ПВТ и полного биохимического ответа вновь возобновился активный гепатит, что было связано с возобновлением (или продолжением) репликации HCV. У двух больных, получавших ПВТ при исходно нормальных показателях активности аминотрансфераз, она повышалась впервые после прекращения терапии также на фоне возобновления репликации HCV.

Гистологический ответ на ПВТ был оценен у 8 пациентов, завершивших ПВТ. У 6 из них ИГА после окончания лечения снизился на 3 и более балла (Knodell). Интересно, что у 3 из этих пациентов вирусологический ответ отсутствовал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали собственный опыт противовирусной терапии в очень непростой для лечения группе больных – реципиентов печени с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Первая пациентка начала получать лечение в 2002 г., когда только появились основополагающие публикации Manns с соавт. (2001) и Fried с соавт. (2002), регламентирующие использование комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина у иммунокомпетентных больных гепатитом С [14, 21]. Сообщения из крупнейших мировых центров трансплантации печени, посвященные возможности применения интерферона и рибавирина после ОТП, были немногочисленны, противоречивы в оценке целесообразности, эффективности и переносимости ПВТ в этой группе больных [25].

Обсуждались сроки начала ПВТ после ОТП, риск развития ОКО, дозы интерферона и рибавирина. Постепенно накапливался собственный опыт лечения таких больных. Основной проблемой, как и в сообщениях других авторов [10, 11, 36], явились цитопении, что приводило к необходимости снижения доз противовирусных препаратов, перерывам в лечении и, как следствие, снижению эффективности терапии. Начиная с 2009 г. мы стали активно использовать препараты эритропоэтина альфа в высоких дозах (30.000 – 40.000 Ед/нед.) и Г-КСФ (филграстим). Это позволило выполнять намеченный протокол в отношении доз и длительности противовирусной терапии. К сожалению, мы не можем пока проанализировать влияние этого фактора на результаты лечения из-за малого числа наблюдений.

Полученная нами частота СВО сопоставима со средней частотой СВО, сообщаемой в литературе [6, 34]. Эффективность ПВТ у больных гепатитом С трансплантата печени при стандартных дозах препаратов и длительности терапии в 1,5–2 раза ниже, чем у иммунокомпетентных больных ХГС, а частота развития цитопений у этих больных существенно выше. Согласно литературным данным, СВО в группе больных гепатитом С после ОТП составляет от 20 до 45% в зависимости от генотипа HCV (60–70% при 2-м или 3-м генотипе и 15–30% – при 1-м или 4-м генотипе HCV). По-видимому, несколько факторов обуславливают низкую эффективность ПВТ у больных с возвратной инфекцией HCV после ОТП. Это различия в кинетике вируса у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных больных [3, 30], более высокая частота резистентности к инсину и плохая переносимость ПВТ, приводящая к преждевременному прекращению лечения и уменьшению доз противовирусных препаратов, у больных, перенесших ОТП. [7, 13, 16, 23, 29].

Приемлемость СВО как маркера клинической эффективности ПВТ была подтверждена в ряде

исследований. Было показано, что у больных с СВО уменьшается скорость нарастания фиброза печени, увеличивается продолжительность жизни печеночных трансплантатов и реципиентов [5, 9, 24, 31, 33].

В нашем исследовании частота биохимического ответа составляла 72%, что сопровождалось снижением гистологических признаков активности гепатита у 6 из 8 пациентов с повторными биопсиями. В этом контексте интересны результаты исследований японских авторов (2009), которые оценили клиническую и гистологическую эффективность ПВТ в зависимости от варианта ответа на лечение. Оказалось, что даже при отсутствии СВО, в тех случаях, когда наблюдался вирусологический ответ в конце терапии или хотя бы только биохимический ответ, активность аминотрансфераз сыворотки и содержание коллагена IV типа оставались на низком уровне в течение 3 лет после начала ПВТ. В группе больных, у которых был получен СВО, значительно улучшались гистологические признаки активности и фиброза ($P < 0,01$). Наоборот, при отсутствии как вирусологического, так и биохимического ответа на лечение, прогрессирование фиброза было более быстрым ($P < 0,01$), а активность аминотрансфераз и уровень коллагена IV типа – значительно выше, чем в остальных группах больных. Пятилетняя выживаемость составляла 91–100% при наличии вирусологического и/или биохимического ответов на ПВТ и была значительно ниже (62%, $p < 0,05$) при их отсутствии. Таким образом, возможно, что лечение ПЕГ-ИНФ и РБВ больных гепатитом С после ОТП улучшает прогноз реципиентов не только при получении СВО, но и при получении хотя бы краткосрочного вирусологического и/или биохимического ответа на лечение [19]. С этими результатами согласны и другие исследователи. Так, Lilly L с соавт. (2008) сообщают, что в группе реципиентов печени, получавших комбинированную терапию ПЕГ-ИНФ и РБВ по поводу гистологически подтвержденного гепатита С, пятилетняя выживаемость оказалась выше не только в группе больных, у которых был получен СВО (96%), но и в группе больных с рецидивом после курса ПВТ (93%) по сравнению с группой не ответивших на лечение пациентов (83%) [20].

Большинство наших больных начали получать ПВТ в первый год после ОТП (медиана – 8,5 месяца). Veldt с соавт. (2008) проанализировали выживаемость трансплантатов печени и реципиентов, за период с 1995 по 2005 гг. в клинике Мейо (Рочестер). Из 215 реципиентов, которым была проведена ОТП по поводу терминальных стадий ХГ С, в 165 случаях гистологически был диагностирован гепатит С печеночного трансплантата, 78 реципиентов получали ПВТ [32]. Длительность наблюде-

ния составила в среднем 4,4 года. Между группами реципиентов, получавших и не получавших ПВТ, не было различий в тяжести заболевания печени по шкале MELD, стадии фиброза или времени регистрации возвратной инфекции HCV после ОТП. Выживаемость трансплантатов печени оказалась выше у больных, у которых ПВТ начали проводить в первые 6 месяцев после реинфекции, по сравнению с больными, у которых ПВТ начали проводить позднее ($\log \text{rank } p = 0,002$). После проведения регрессионного анализа (Cox) оказалось, что ПВТ возвратной инфекции HCV связана со значительным уменьшением риска потери трансплантата (ОШ – 0,34; 95% ДИ 0,15–0,77; $p = 0,009$).

При оценке перспективности предстоящей ПВТ и планировании ее длительности значительное внимание уделяется ранней вирусной кинетике, то есть срокам уменьшения виремии и исчезновения РНК HCV из сыворотки крови после начала ПВТ. При получении БВО обсуждается возможность сокращения длительности лечения, и наоборот, отсутствие какого-либо уменьшения виремии к 4-й неделе ПВТ ставит под вопрос целесообразность ее продолжения [1]. Имеется ряд сообщений о частоте и роли БВО в группе больных, получающих лечение после ОТП. Так, в исследовании Напоунех с соавт. (2008) у всех больных, у которых наблюдался БВО, был получен СВО [18]. В свою очередь у 88% больных, у которых БВО отсутствовал, отсутствовал СВО. Donato M. с соавт. (2008) также сообщают о высокой – 86% – положительной прогностической ценности БВО и только в 78% – отрицательной [12]. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований Samuel с соавт. (2003), которые сообщают, что у 20 из 25 больных, у которых БВО отсутствовал, ПВТ оказалась неэффективной (т. е. отрицательная прогностическая ценность составила 80%). [26].

Samuel с соавт. (2003) наблюдали БВО у 3 (10,7%) из 28 пациентов, получавших ПВТ [26]. В нашей группе больных также БВО был получен только в двух случаях (11%). Оба пациента были инфицированы HCV не 1-го генотипа и имели до начала лечения относительно низкую виремию (не превышавшую нижний квартиль – 6,6 \log_{10} МЕ/мл). Уровень виремии до начала лечения является важным фактором, влияющим на эффективность терапии. Sheiner P.A. с соавт. (1998) показали, что у больных с очень высокой виремией противовирусное лечение не эффективно [28]. В исследованиях, посвященных эффективности ПВТ, проводящихся в группах нетрансплантированных больных ХГ С, высокой считается виремия более 5,6–5,9 \log_{10} МЕ/мл (400.000–800.000 МЕ/мл). В нашей группе больных, как уже упоминалось, средняя виремия была значительно более высокой – 7,3 (0,9) \log_{10} МЕ/мл, что согласуется с литературными данными [15].

Полный РВО получен у всех 5 больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа и только у 5 из 13 больных, инфицированных HCV 1-го генотипа. Исходный уровень виремии был сопоставим в группах больных с 1-м и не 1-м генотипами. Общеизвестен факт, что больные гепатитом С, инфицированные 1-м генотипом вируса, хуже отвечают на ПВТ. Несмотря на то, что различия между группами наших больных оказались статистически значимы, мы не спешим делать какие-либо заключения. Более интересным нам представляется факт, что у трети больных, инфицированных 1-м генотипом HCV, наблюдался неполный РВО, причем при продолжении терапии авиремия была получена во всех случаях в различные сроки.

К главным особенностям, характеризующим вирусную кинетику в нашей группе больных, следует отнести ее более медленный характер, чем у иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом С. Мы полагаем, что такая кинетика HCV связана с исходно более высоким уровнем виремии, более старшим возрастом пациентов, влиянием иммуносупрессивной терапии, а также невозможностью использовать более высокие дозы рибавирина, которые рекомендованы для лечения иммунокомпетентных пациентов. Исследования последних лет, проведенные у больных ХГС до ОТП, позволяют предположить, что в группе пациентов, у которых исчезновение РНК HCV наблюдается только после 24 недель лечения, увеличение длительности ПВТ до 72 недель приводит к повышению ее эффективности [2]. Обсуждение этих результатов вызывает особый интерес в условиях, когда ПВТ проводится после ОТП и дозы противовирусных препаратов оказываются сниженными из-за плохой переносимости, что приводит к высокой частоте рецидивов после стандартного 48-недельного курса ПВТ.

Группа авторов из Германии (2009) получила СВО у 26 из 83 (31,3%) пролеченных пациентов. РВО наблюдался у 47 пациентов, причем у 11 из них полный вирусологический ответ так и не наступил, и наоборот, у 5 пациентов, у которых к 12-й неделе отсутствовало снижение виремии в 100 и более раз (РВО), был получен СВО. Наилучшей положительной прогностической ценностью (92%) обладала авиремия на 24-й неделе лечения. Высокий уровень СВО у больных без РВО позволяет предполагать, что продолжительные (более 48 недель) курсы ПВТ способны увеличить эффективность терапии [27].

Исследователи из Франции (2009) ретроспективно проанализировали результаты ПВТ, проводимой ими с 1990 г. препаратами стандартного или пегилированного ИФН в сочетании с РБВ или без него [33]. Терапия проводилась до получения вирусологического ответа или бессрочно длительно при его отсутствии. К концу 48-й недели лечения РНК

HCV сохранялась в крови у 32 пациентов. Комбинированная ПВТ была продолжена более 12 месяцев у 26 больных, а более 18 месяцев – у 21 пациента. Средняя длительность ПВТ составила 16 месяцев (от 1 до 62 месяцев). У 34 пациентов получен СВО. Причем только у 20 из них наблюдался вирусологический ответ (перестала выявляться РНК HCV) в первые 6 месяцев терапии. Из 14 оставшихся РНК HCV перестала определяться в крови у 6 пациентов между 6-м и 12-м месяцами лечения, у 5 – между 12-м и 18-м месяцами, и у 3 – после 18 месяцев ПВТ. Только 12 пациентов вынуждены были прекратить лечение из-за побочных эффектов. Вирусологический ответ ассоциировался с высокой частотой биохимического и гистологического ответа. Даже в отсутствие вирусологического ответа скорость прогрессирования фиброза значительно снижалась у больных, получавших ПВТ более 6 месяцев.

Moeller M., с соавт. (2009) сообщают аналогичные результаты лечения 66 больных гепатитом С трансплантата печени. Комбинированная ПВТ проводилась в течение 52 недель после того, как РНК HCV переставала выявляться в крови. СВО составил 33%, а частота рецидивов – только 8%. Интересно, что у 32% пациентов вирусологический ответ наблюдался в первые 12 недель ПВТ, у 32% – между 12-й и 24-й неделями терапии, у 36% больных – после 24 недель ПВТ (у 23% – после 48-й недели). Положительная прогностическая ценность вирусологического ответа, полученного на 4, 12 или 24-й неделе ПВТ, составляла 80, 80 и 81% соответственно. Однако отрицательная предсказательная ценность ответа на 12-й и 24-й неделях была значительно ниже (62 и 65%). Вирусологический ответ после 24-й недели ПВТ наблюдался у трети пациентов, у которых получен СВО [22].

Результаты этих работ позволяют предполагать, что длительные курсы ПВТ препаратами ПЕГ-ИФН и РБВ способствуют увеличению эффективности терапии и не приводят к существенному увеличению частоты побочных эффектов у реципиентов трансплантата печени, не ответивших к 12-й неделе на стандартный курс ПВТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовирусная терапия препаратами пегилированного α -интерферона 2 и рибавирина является методом выбора лечения возвратной инфекции HCV. Нормализация активности АЛТ и АСТ после начала ПВТ наблюдается у большинства (72%) больных хроническим гепатитом С трансплантата даже при отсутствии вирусологического ответа. Стойкий вирусологический ответ получен у 25% больных хроническим гепатитом С трансплантата, получивших не менее одной дозы ПЕГ-ИФН и ри-

бавирин, и у 40% больных, которые получили не менее 80% доз противовирусных препаратов при адекватной продолжительности терапии. Основным осложнением ПВТ, приводящим к снижению доз противовирусных препаратов и/или преждевременному прекращению лечения, являются цитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения). Длительное использование факторов клеточного роста (эритропоэтина альфа, Г-КСФ) позволяет снизить частоту уменьшения доз и отмены противовирусных препаратов и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений в данной группе больных.

Ранняя вирусная кинетика у больных, перенесших ОТП, более медленная, чем у нетрансплантационных пациентов. Быстрый вирусологический ответ наблюдается редко (в 11% случаев) у больных, инфицированных HCV 2-го или 3-го генотипа, у которых исходная вирусемия не превышала $6,6 \log_{10}$ МЕ/мл, полный РВО – у половины больных. Полный РВО чаще наблюдается у больных, инфицированных HCV не 1-го генотипа, чем у больных с 1-м генотипом вируса. У трети больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, наблюдается медленный вирусологический ответ, что требует увеличения продолжительности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сюткин В.Е. Стратегия лечения больных хроническим гепатитом С на современном этапе // Клиническая фармакология и терапия. 2008. Т. 17 (2). С. 16–19.
2. Сюткин В.Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 2. С. 55–59.
3. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive patients—treatment and liver disease outcomes // J Clin Gastroenterol. 2007. Vol. 41. P. 75–87
4. Alter H.J., Seeff L.B. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis. 2000. Vol. 20. P. 17–35.
5. Bahra M., Neumann U.P., Jacob D. et al. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy) // Transplantation. 2007. Vol. 83. P. 351–353.
6. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin // J Hepatol. 2008. Vol. 49. P. 274–287.
7. Berenguer M., Palau A., Fernandez A. et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. Liver Transpl. 2006. Vol. 12. P. 1067–1076.
8. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology. 2000. 32. P. 852–858.
9. Bizollon T., Pradat P., Mabrut J.Y. et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 1909–1913.
10. Castells L., Vargas V., Allende H. et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation // J. Hepatol. 2005. Vol. 43. P. 53–59.
11. Chalasani N., Manzarbeitia C., Ferenci P. et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trial (published erratum appears in Hepatology 2005. Vol. 42. P. 506). Hepatology. 2005. Vol. 41. P. 289–298.
12. Donato M., Agnelli F., Rigamonti C. et al. Might Rapid Virological Response Be Used as a Stopping Rule in Liver Transplant Recipients Treated with Pegylated Interferon Plus Ribavirin? Liver transplantation. 2008. Vol. 14. P. 1383–1384
13. Dumortier J., Scoazec J.Y., Chevallier P. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination // J. Hepatol 2004. Vol. 40. P. 669–674.
14. Fried M., Shiffman M., Reddy K. et al. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 975–982.
15. Gane E.J., Naoumov N.V., Qian K.P. et al. A longitudinal analysis of hepatitis C virus replication following liver transplantation. Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 167–177.
16. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T., Reddy KR. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005. Vol. 3. P. 311–318.
17. Gurusamy K.S., Tsochatzis E., Xirouchakis E. et al. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 20 (1). CD006803. Review.
18. Hanouneh I.A., Miller C., Aucejo F. et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: on treatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy // Liver Transpl. 2008. Vol. 14. P. 53–58.
19. Ikegami T., Taketomi A., Soejima Y. et al. The benefits of interferon treatment in patients without sustained viral response after living donor liver transplantation for hepatitis C // Transplant Proc. 2009. Vol. 41 (10). P. 4246–4252.
20. Lilly L., Selzner N., Therapondos G. et al. Improved survival in liver transplant recipients (LT) treated for recurrent hepatitis C (HCV) is seen in both relapsers and in sustained responders. Paper presented at: 2008 American Transplant Congress; May 31–June 4, 2008. Toronto, Canada.
21. Manns M., McHutchison J., Gordon S. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001. Vol. 358. P. 958–965.
22. Moeller M., Divine G., Brown K.A. Impact of length of therapy and predictive value models on SVR in HCV patients post OLT. Hepatology. 2009. Vol. 50. 391A.

23. *Oton E., Barcena R., Moreno-Planas J.M. et al.* Hepatitis C recurrence after liver transplantation: viral and histologic response to full-dose PEG-interferon and ribavirin. *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 2348–2355.
24. *Picciotto F.P., Tritto G., Lanza A.G. et al.* Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46. P. 459–465
25. *Roche B. and Samuel D.* Aspects of hepatitis C virus infection relating to liver transplantation. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 18. P. 313–320.
26. *Samuel D., Bizollon T., Feray C. et al.* Interferon-a2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. P. 642–650.
27. *Schmidt S.C., Bahra M., Bayraktar S. et al.* Antiviral Treatment of Patients with Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation with Pegylated Interferon. *Dig Dis. Sci.* 2010. Vol. 55 (7). P. 2063–2069.
28. *Sheiner P.A., Boros P., Klion F.M. et al.* The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology.* 1998. Vol. 28. P. 831–838.
29. *Terrault N.A., Berenguer M.* Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006. Vol. /12. P. 1192–1204.
30. *Torriani F.J., Ribeiro R.M., Gilbert T.L. et al.* Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) dynamics during HCV treatment in HCV/HIV coinfection // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol. 188. P. 1498–1507.
31. *Ueda Y., Takada Y., Haga H. et al.* Limited benefit of biochemical response to combination therapy for patients with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2008. Vol. 85. P. 855–862.
32. *Veldt B.J., Poterucha J.J., Watt K.D.S. et al.* Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection // *Am. J. Transpl.* 2008. Vol. 8. P. 2426–2433.
33. *Walter T., Scoazec J.Y., Guillaud O. et al.* Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. P. 54–63.
34. *Wang C.S., Ko H.H., Yoshida E.M. et al.* Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 1586–1599.
35. *Xirouchakis E., Triantos C., Manousou P. et al.* Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with HCV cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies // *Journal of Viral Hepatitis.* 2008. Vol. 15. P. 699–709.
36. *Zimmermann T., Bocher W.O., Biesterfeld S. et al.* Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int.* 2007. Vol. 20. P. 583–590.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ СЕЛЕКЦИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЧЕК ОТ ДОНОРОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Багненко С.Ф., Резник О.Н., Ананьев А.Н., Логинов И.В., Ульянкина И.В., Скворцов А.Е., Еремич С.В., Ильина В.А., Резник А.О.

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

В статье представлен разработанный способ оценки качества почечных трансплантатов от доноров пожилого возраста на основании данных, полученных при проведении аппаратной гипотермической перфузии, и результатов экспресс-биопсии. Были выполнены трансплантации почек 27 реципиентам старшей возрастной группы от доноров пожилого возраста. Из них 7 больным выполнена двойная трансплантация почек. Ранние результаты трансплантаций пожилым реципиентам были сравнены с результатами пересадок почек 31 реципиенту молодого возраста от оптимальных доноров. К 90-м суткам уровень креатинина в исследуемой группе и группе сравнения не имел значительных отличий.

Ключевые слова: донор с расширенными критериями, реципиенты старшей возрастной группы, аппаратная гипотермическая перфузия

SURGICAL OPTIMIZATION OF KIDNEY TRANSPLANTATION FROM ELDER DONOR

Bagenko S.F., Reznik O.N., Ananyev A.N., Loginov I.V., Ulyankina I.V., Scvorzov A.E., Eremich S.V., Ilyina V.A., Reznik A.O.

I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency Care, Saint-Petersburg

Article provides elaborated method of kidney grafts quality evaluation by virtue of hypothermic perfusion data and express biopsy results. 27 kidney transplantation in older age recipients group were carried out from elder kidney donors. 7 of them were double kidney transplantation. First results of transplantation in elder recipients were compared with 31 transplant procedures in young recipients from optimal donor. To day 90 there were no significant differences in creatinine level between the study and comparison group.

Key words: extended donor criteria, older age recipients, hardware hypothermic perfecson

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всех развитых странах и в нашей стране растет число больных, страдающих заболеваниями, исходом которых является терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН). Основными методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) остаются перитониальный диализ и гемодиализ. Результатом этого явилось увеличение числа реципиентов, ожидающих трансплантацию почки как наиболее эффективный метод ЗПТ. За последние 10–15 лет очевидным стал рост числа

больных пожилого возраста, получающих диализ, и, как следствие этого, произошло увеличение числа потенциальных реципиентов старшей возрастной группы, ожидающих трансплантацию почки [1]. Во многих странах количество диализных больных, чей возраст превысил 60-летний рубеж, по разным источникам, составляет от 30 до 65% всей диализной популяции [2]. В США уже в 1999 году большую часть диализных больных составили пациенты в возрасте 60–75 лет, что получило название «геронтологизации нефрологии» [3]. По лите-

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». Тел. 8 (812) 774-88-97, e-mail: onreznik@yandex.ru

ратурным данным, в странах Евросоюза за период с 2001 по 2005 годы ежегодный прирост больных старше 65 лет в листе ожидания почечного трансплантата составил 2,5%. Однако у пожилых реципиентов нет резерва времени для ожидания трансплантата из-за более высокой их смертности на диализе [4].

Одним из решений этой проблемы стало использование почечных трансплантатов, полученных от доноров, ранее считавшихся непригодными и получивших название доноров с расширенными критериями (ДПК), или *expanded criteria donors* (ECD) [5–8]. Доноры с расширенными критериями, в отличие от «идеальных» доноров, имеют характеристики, лимитирующие функциональный резерв органа, которые включают в себя возраст донора, сопутствующую патологию, причину смерти (асистолические доноры), повышение уровня креатинина крови, протеинурию, длительность нахождения донора в отделении реанимации и другие [9].

Функциональный резерв почек, полученных от доноров с расширенными критериями, ниже, чем у почек, полученных от оптимальных доноров. Этим объясняется целесообразность пересадки таких почечных трансплантатов реципиентам старшей возрастной группы [10].

Органы, полученные от доноров с расширенными критериями, требуют обязательной оценки их функционального состояния. Предложенные рядом авторов методы оценки качества почечных трансплантатов от доноров с расширенными критериями позволяют до некоторой степени оценить пригодность такого органа и подобрать оптимальную пару «донор – реципиент» [11–13]. Однако количество отказов от использования почек, полученных от доноров с расширенными критериями, после проведения оценки их пригодности на основании результатов биопсии достигает 44% [14].

В то же время имеются данные литературы, в которых указывается на опыт применения аппаратной гипотермической перфузии для определения пригодности к трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями [15].

Почки, полученные от доноров с расширенными критериями, которые сохранили минимальный функциональный резерв, не достаточный для выполнения стандартной пересадки, могут использоваться для двойной трансплантации почек (ДТП). Выполнение двойной трансплантации почек позволяет обеспечить реципиента необходимой массой действующих нефронов, достаточной для азотовыделительной и водовыделительной функций [16, 17]. Результаты двойной трансплантации почек, оцениваемые на основании данных выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов, показы-

вают высокую эффективность данного метода [18, 19]. Применяются различные хирургические методы выполнения двойной трансплантации почек: билатеральная или монологатеральная трансплантация почек [20].

Поиск адекватных решений в области оценки качества трансплантатов, полученных от пожилых доноров и выбор вида операций на основании этой оценки, являются нерешенными задачами, которые и определили характер предпринятого исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование основано на материале, полученном в процессе изучения возрастных характеристик 1009 пациентов, получающих заместительную диализную терапию в 10 специализированных центрах г. Санкт-Петербурга. Диализные больные пожилого возраста были разделены на 3 группы: первая группа – больные в возрасте 60–70 лет, вторая группа – 70–80 лет и третья группа – старше 80 лет. Все три группы пациентов оценивались по следующим критериям: возраст, пол, основное заболевание, ставшее причиной развития терминальной почечной недостаточности, продолжительность заместительной диализной терапии.

Также были изучены донорские карты посмертных доноров, от которых получены почечные трансплантаты в период с 2006 по 2008 годы. Всего 133 наблюдения. Исследовались данные, предоставленные Бюро судебно-медицинской экспертизы (БСМЭ) г. Санкт-Петербурга за 2006, 2007 и 2008 годы. В ходе изучения полученных данных было определено число потенциальных доноров за указанный период с учетом их возрастных характеристик. Потенциальными донорами условно (в социально-статистическом, а не в клиническом значении этого термина) считались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, погибшие в результате изолированной тяжелой ЧМТ за первые 5 суток после госпитализации. Всего 1007 наблюдений.

В работе использованы данные о 53 посмертных донорах, ставших источником почечных трансплантатов в период с 2007 по 2010 годы. Из них последовательно сформированы две группы: исследуемая ($n = 25$) и группа сравнения ($n = 28$). Основными отличительными признаками группы сравнения и исследуемой группы был возраст доноров и тип осуществленного изъятия органов – при смерти мозга или при необратимой остановке сердечной деятельности (асистолические доноры).

Группу сравнения составили 28 доноров, трансплантация почек у которых выполнена после констатации смерти на основании установленного диагноза – смерть мозга. Возраст доноров находился в

пределах от 25 до 55 лет (средний возраст $42,6 \pm 1,7$ года), уровень сывороточного креатинина крови в пределах нормы, без протеинурии, со стабильной гемодинамикой, достаточным объемом часового диуреза. Характеристики этих доноров позволяют отнести их к категории оптимальных. Исследуемую группу составили 25 доноров, характеристики которых позволяют отнести их к категории доноров с расширенными критериями (табл. 1). Средний возраст доноров группы исследования составлял $61,2 \pm 1,1$ года (минимальный – 55 лет, максимальный – 74 года). Сравнительные характеристики групп доноров, которые могли бы влиять на результаты трансплантации и которые значимо отличаются, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика донорских групп

Характеристика донорских групп	Группа сравнения, n = 28	Исследуемая группа, n = 25	p
Мужчины	20 (71,4%)	17 (68%)	>0,05
Женщины	8 (28,6%)	8 (32%)	>0,05
Возраст, лет	$42,6 \pm 1,7$	$61,2 \pm 1,1$	<0,001
ЧМТ ¹	14 (50%)	9 (36%)	>0,05
ОНМК ²	6 (21,4%)	16 (64%)	>0,05
АГМ ³	8 (28,6%)	–	<0,05
Смерть мозга	28 (100%)	8 (32%)	>0,05
АСД ⁴	–	17 (68%)	<0,05
Диурез последний, час/л	$821,4 \pm 70,4$	$330,4 \pm 83,4$	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	$89,4 \pm 5,04$	$113,04 \pm 9,6$	<0,05
Дофамин, мкг/кг/мин	$4,1 \pm 0,32$	$8,9 \pm 0,65$	<0,001

Примечание. ¹ЧМТ – черепно-мозговая травма, ²ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ³ АГМ – разрыв аневризмы головного мозга, ⁴ АСД – асистолические доноры.

Реципиентами почек стали больные с терминальной почечной недостаточностью, получающие заместительную диализную терапию. В зависимости от возраста и источника получения донорского материала сформированы две группы реципиентов: группа сравнения (n = 31) и исследуемая группа (n = 27). Группа сравнения включала 31 реципиента в возрасте от 23 до 55 лет (средний возраст – $43,4 \pm 1,7$ года), которым были пересажены почечные трансплантаты, полученные от оптимальных доноров, составляющих группу сравнения. Реципиентам группы сравнения выполнена стандартная операция трансплантации почки на наружные подвздошные сосуды по общепринятой методике.

Исследуемая группа состояла из 27 реципиентов в возрасте от 60 лет до 71 года (средний возраст $64,03 \pm 0,8$ года). Реципиентам исследуемой группы выполнены трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Группа исследуемых реципиентов была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу вошли пожилые больные (n = 20), которым пересажен один почечный трансплантат, полученный от донора с расширенными критериями. Вторая подгруппа состояла из реципиентов (n = 7), которым выполнена двойная трансплантация почек от доноров с расширенными критериями.

При сравнении основных параметров (табл. 2), статистически значимые различия имелись в возрасте и продолжительности диализной терапии.

Таблица 2

Характеристика групп реципиентов

Характеристика групп реципиентов	Группа сравнения, n = 31	Исследуемая группа, n = 27	p
Мужчины	12 (38,7%)	16 (59,3%)	<0,05
Женщины	19 (61,3%)	11 (40,7%)	>0,05
Возраст, годы	$43,4 \pm 1,7$	$64,03 \pm 0,8$	<0,0001
Диализ, месяцы	$38,8 \pm 5,1$	$47,7 \pm 6,2$	<0,05
Гломеруло-нефрит	24 (77,4%)	19 (70,4%)	>0,05
Пиелонефрит	1 (3,2%)	2 (7,4%)	>0,05
Поликистоз	6 (19,3%)	2 (7,4%)	>0,05
Прочие заболевания	0	4 (14,8%)	>0,05

При оценке качества почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, применялся метод аппаратной гипотермической перфузии, а также оценивались результаты нулевой биопсии (выраженность гломерулосклероза, фиброза интерстициальных тканей, изменения стенки и просвета артерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования характеристик 1009 диализных больных были получены данные, согласно которым 34% (n = 331) из них составили пациенты в возрасте 60 лет и старше. Исследуемые больные старшего возраста (n = 331) были разделены на три группы: в первую группу вошли 209 пациентов в возрасте от 60–69 лет, что составляет 21% от общего числа диализных пациентов города; во вторую вошли 114 пациентов в возрасте 70–79 лет,

что составляет 11%; в третью группу попали 8 пациентов, чей возраст превышал 80 лет, и она составила 1% от общего числа диализных больных (рис. 1).

Таким образом, пожилые пациенты составляют треть диализной популяции, а наиболее многочисленную ее часть составляют больные от 60 до 70 лет.

Оценка возрастных характеристик донорской популяции Санкт-Петербурга проводилась на основании отчетов городского Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга, в которых сводились статистические данные из стационаров за период с 2007 по 2009 годы. Число погибших от тяжелой ЧМТ за первые 5 суток госпитализации в стационарах Санкт-Петербурга с 2007 по 2009 годы составило 1007 человек. Возраст погибших больных составлял от 18 до 70 лет. Из этого числа 176 больных были в возрасте от 60 до 70 лет (средний возраст $64,98 \pm 0,28$ года), что составляет 14,4% от общего числа умерших (рис. 2).

При исследовании карт 133 посмертных доноров, ставших источниками почечных трансплантатов в период с 2006 по 2008 годы, выявлено, что их средний возраст составил $41,12 \pm 1,02$ года. При этом предельный возраст доноров был ограничен 60 годами. Исследования данных о 125 больных, которым выполнены трансплантации почек в период с 2006 по 2008 годы, показали, что средний возраст реципиентов составил $46,11 \pm 1,8$ года. Из этого следует, что ни один реципиент старше 60 лет не получил орган от молодого донора.

Таким образом, нами установлено, что имеется определенное соответствие между числом нуждающихся в пересадке почки реципиентов старше 60 лет и вероятным числом доноров с расширенными критериями, у которых могла бы состояться эксплантация органов (14% больных, погибших от

ЧМТ), которые могли бы обеспечить потребности в трансплантационной помощи пациентов старшей возрастной группы.

Протокол селекции почек, полученных от доноров старшей возрастной группы

В ходе проведения исследования нами был разработан алгоритм оценки почечных трансплантатов, полученных от доноров старшей возрастной группы, с помощью проведения аппаратной гипотермической перфузии и результатов патоморфологического исследования биоптатов. При этом решающее значение для определения возможности использовать полученный орган для трансплантации имеют не клинические данные, ранее являвшиеся поводом для отказа от работы с потенциальным донором, а результаты проведенных исследований уже изъятых органа.

Таким образом, проводилась предварительная морфологическая оценка почечных трансплантатов всех доноров, вошедших в группу исследования. В результате оценки почки, полученные от 20 из 27 посмертных доноров исследуемой группы, имели характеристики, позволяющие использовать их для выполнения стандартной трансплантации. Результаты биопсии почек, полученных от семи посмертных доноров, имели значительные патоморфологические изменения (от 5 до 8 баллов), а их использование для одиночной трансплантации являлось сомнительным.

Решающее значение при выборе тактики использования почек, полученных от доноров с расширенными критериями, принадлежит аппаратной перфузии как методу оценки функционального состояния сосудистого русла, дополненного результатами биопсии. Оценка качества почечных трансплантатов, полученных от доноров с расши-

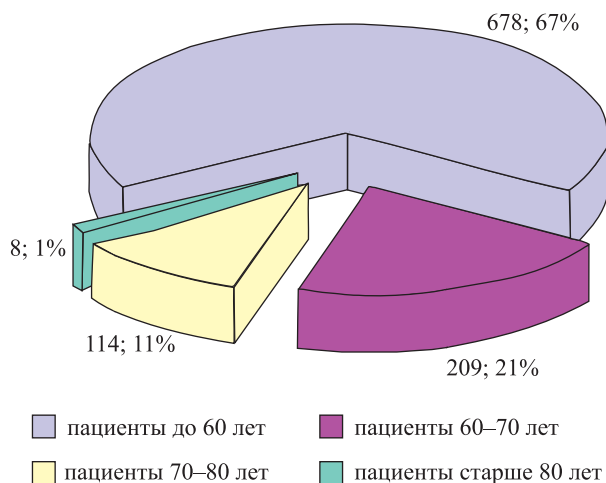


Рис. 1. Соотношение возрастных групп в диализной популяции Санкт-Петербурга (n = 1009)

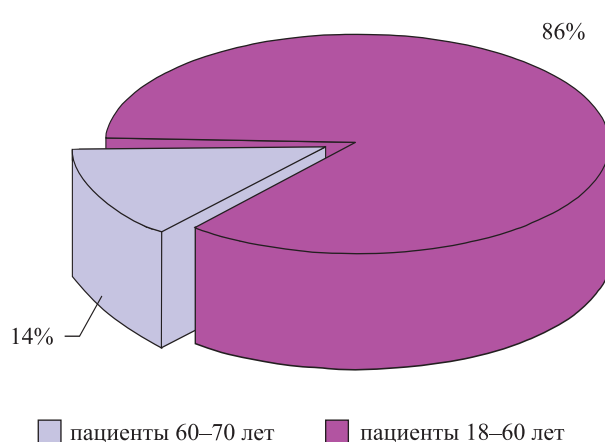


Рис. 2. Возрастная структура потенциальных доноров Санкт-Петербурга в период с 2007 по 2009 гг.

ренными критериями, проводилась по разработанному нами способу (рис. 3).

Способ оценки качества почечных трансплантатов заключается в том, что если за 4–6 часов «тест-мониторинга» происходит снижение значения резистентного индекса RI на 50% и более от исходного, то это означает сохранность сосудистого русла органа, следовательно, такие почки могут применяться для стандартной трансплантации. Если RI снижается не более чем на 25–35% от изначального, то это показывает недостаточность функционального состояния сосудистого русла, и такие органы должны применяться для выполнения двойной трансплантации. Безусловным признаком для отказа от использования почек, полученных у донора с расширенными критериями, по нашему мнению, являются результаты аппаратной перфузии, при которых значение RI не изменялось, что означает критическое поражение артериального русла органа.

По результатам проведенной аппаратной перфузии на основании показателей снижения RI почки, полученные от 7 доноров, признаны пригодными для выполнения двойной трансплантации, а почки от 20 доноров признаны пригодными для выполнения стандартной трансплантации.

На наш взгляд, оптимальным методом верификации качества донорского материала является применение аппаратной гипотермической перфузии и выполнение экстренной биопсии почечной ткани. При этом критерием выбора вида операции является характер снижения резистивного индекса при проведении аппаратной перфузии. Таким образом, нами был разработан интегративный алгоритм оценки почек, полученных от доноров старшей возрастной группы (рис. 4).

На наш взгляд, при выполнении двойной трансплантации почек наиболее оптимальным являет-

ся монолатеральное расположение двух органов в правой подвздошной области. Из 7 двойных трансплантаций одному реципиенту выполнена операция с билатеральным размещением почек в правой и левой подвздошных областях. У остальных шести реципиентов выполнено монолатеральное размещение почечных трансплантатов в правой подвздошной области.

Вариантом восстановления кровоснабжения в почках является методика, при которой сосуды каждого почечного трансплантата анастомозировались с подвздошными сосудами реципиента. Таким образом, формировалось 4 сосудистых отдельных анастомоза – два венозных и два артериальных (рис. 5). После запуска кровотока верхняя почка размещалась в верхнелатеральном положении, ребром кнаружи, а воротами – к брюшной полости. Левый, «нижний», почечный трансплантат помещался ниже, и его сосуды анастомозировались по стандартной методике с наружной подвздошной артерией и веной. Недостатком описанного способа восстановления кровотока в обоих трансплантатах с формированием двух отдельных артериальных анастомозов является трудность поиска артериальной площадки на подвздошных сосудах реципиента, стенка которых нередко имеет кальцинированные атеросклеротические бляшки.

Для оптимизации хирургической техники нами был разработан и применен у трех реципиентов новый способ восстановления кровотока в обоих почечных трансплантатах с использованием Y-образной пластики сосудистым протезом. Данный способ позволил формировать одно общее для двух почек артериальное устье с общей подвздошной артерией в ее участке с минимальным атеросклеротическим повреждением. Способ заключается в том, что при изъятии органов у доно-

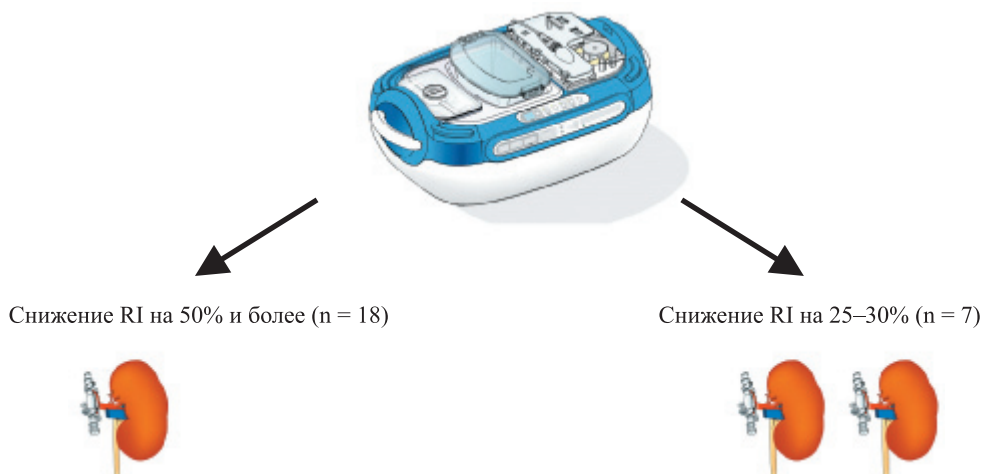


Рис. 3. Применение аппаратной перфузии при селекции почек от доноров с расширенными критериями. При снижении значения резистивного индекса на 50% от изначального почки пригодны для выполнения стандартной трансплантации. При снижении значения резистивного индекса на 25–35% от изначального почки пригодны для выполнения двойной трансплантации

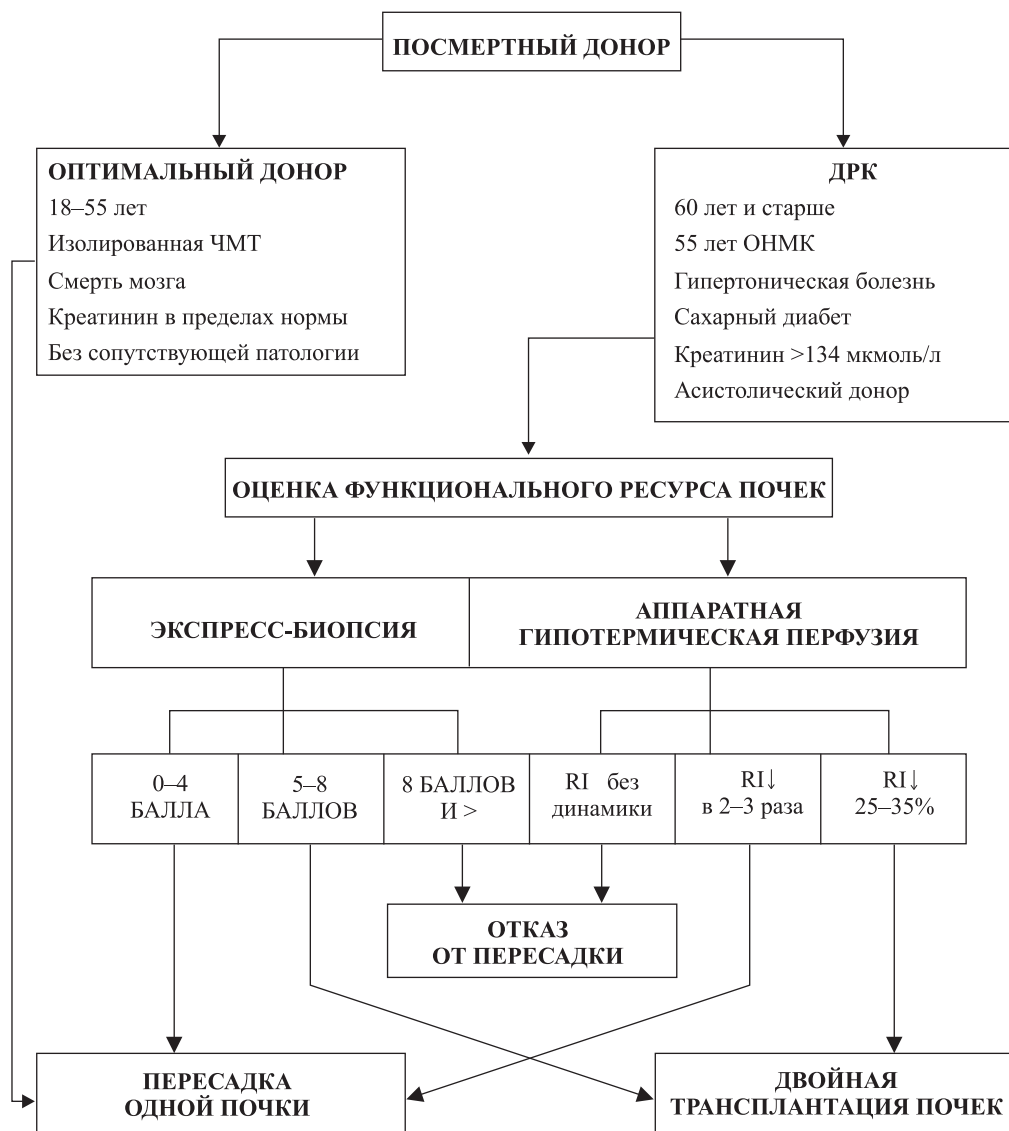


Рис. 4. Общий алгоритм оценки донорских почек

ра забирают участок общей подвздошной артерии с зоной бифуркации, с участками наружной и внутренней подвздошных артерий, с помощью которого формируется Y-образный сосудистый протез. Данный способ применен у трех больных при выполнении двойной трансплантации почек (рис. 6).

Приведем ранние послеоперационные результаты, полученные при выполнении трансплантаций почек разных типов с использованием предложенных методов селекции и оптимальной хирургической тактикой. Сводные данные по оценке результатов пересадки почек от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями представлены в табл. 3.

Уровень креатинина на 21-е сутки в исследуемой группе реципиентов был значительно выше, что подтверждается большей частотой ОФТ (отсроченной функцией почечного трансплантата), и составлял $340,9 \pm 49,3$ мкмоль/л, а в группе сравнения

$158,5 \pm 15,6$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Но уже к окончанию третьего месяца (на 90-е сутки) статистически значимых отличий в уровне креатинина в сравниваемых группах не было: исследуемая группа $124,6 \pm 6,9$, группа сравнения $127,2 \pm 6,14$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Закономерным было более частое развитие отсроченных функций трансплантатов среди реципиентов старшей возрастной группы с пересаженным органом от донора с расширенными критериями.

В группе исследования ОФТ наблюдалась в 16 (59,3%) случаях, а в группе сравнения – в 9 случаях (29%), $p < 0,05$. Также статистически значимое отличие между группами имелось в количестве проведенных сеансов диализа, потребовавшихся в послеоперационном периоде. В исследуемой группе реципиентов среднее число процедур составило $5,6 \pm 0,6$ процедур, а в группе сравнения $4,9 \pm 0,9$ процедур ($p < 0,0001$).

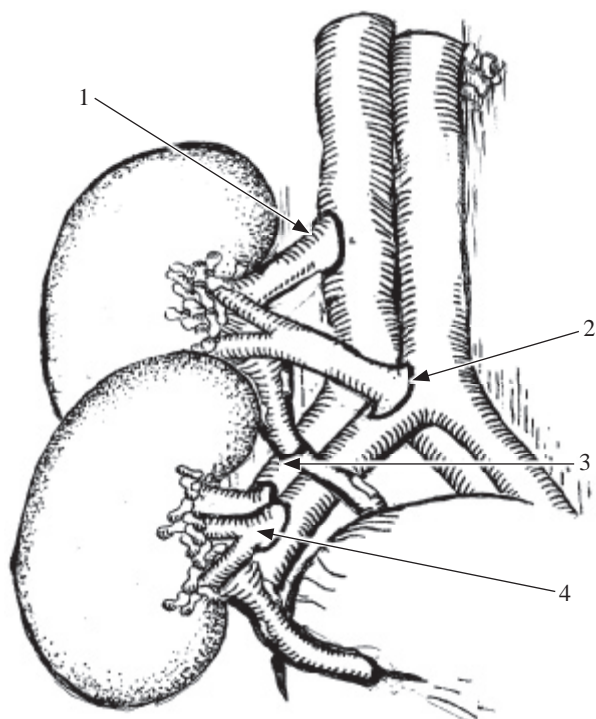


Рис. 5. Схема выполнения двойной молатеральной трансплантации почек: 1 – анастомоз между веней проксимально расположенного почечного трансплантата и нижней полой веной; 2 – анастомоз между артерией проксимально расположенного почечного трансплантата и общей подвздошной артерией; 3 – анастомоз между мочеточником проксимально расположенного трансплантата и собственным правым мочеточником реципиента по типу «конец в конец»; 4 – анастомозы между веней и артерией дистально расположенного трансплантата и наружной подвздошной артерией и веней реципиента

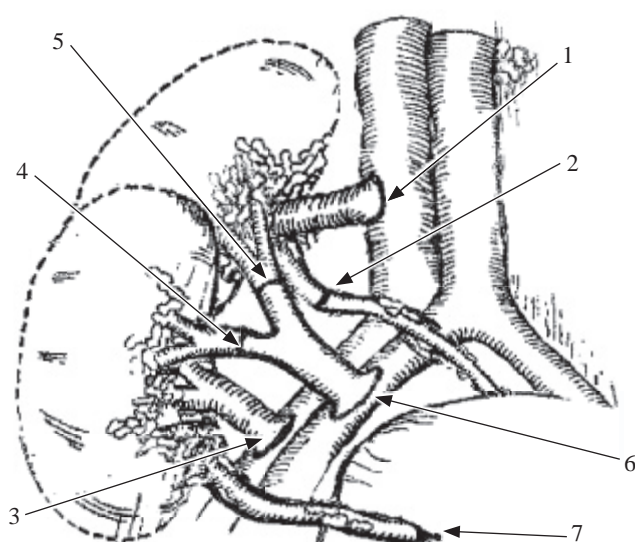


Рис. 6. Схема выполнения ДТП с использованием Y-образного сосудистого протеза при восстановлении кровотока в обоих почечных трансплантатах: 1 – анастомоз между веней проксимально расположенного трансплантата и нижней полой веной; 2 – анастомоз между мочеточником проксимально расположенного трансплантата и собственным правым мочеточником реципиента по типу «конец в конец»; 3 – анастомоз между веней дистально расположенного трансплантата и наружной подвздошной веной реципиента; 4 – анастомоз между артерией проксимально расположенного трансплантата и правым «плечом» Y-образного протеза; 5 – анастомоз между артерией дистально расположенного трансплантата и левым «плечом» Y-образного протеза; 6 – анастомоз между Y-образным протезом и общей подвздошной артерией реципиента; 7 – анастомоз между мочеточником дистально расположенного трансплантата и мочевым пузырем реципиента

Таблица 3

Характеристики раннего послеоперационного периода у реципиентов почечных трансплантатов в первые три месяца после пересадки

Характеристики	Группа сравнения, n = 31	Исследуемая группа, n = 27	p
Немедленная функция	22 (71%)	11 (40,7%)	<0,05
Отсроченная функция	9 (29%)	16 (59,3%)	<0,05
Число диализов	4,9 ± 0,9	5,6 ± 0,6	<0,0001
Креатинин, 21-е сутки, мкмоль/л	158,5 ± 15,6	340,9 ± 49,3	<0,05
Креатинин, 90-е сутки, мкмоль/л	127,2 ± 6,14	124,6 ± 6,9	<0,05
Острое отторжение	2 (6,4%)	3 (11,1%)	<0,05

Таблица 4

Различия в уровне креатинина у реципиентов после двойной трансплантации и реципиентов после стандартной трансплантации

Характеристика	Группа сравнения, n = 31	Исследуемая группа, n = 27	Двойные трансплантации, n = 7	p
Креатинин, 21-е сутки (мкмоль/л)	158,5 ± 15,6	340,9 ± 49,3	517,9 ± 0,2	<0,05
Креатинин, 90-е сутки (мкмоль/л)	127,2 ± 6,14	124,6 ± 6,9	135,1 ± 0,05	<0,05

Уровень креатинина у больных после двойной трансплантации почек имел статистически значимые отличия на 21-е сутки, составив 517,9 ± 0,2 мкмоль/л против 340,9 ± 49,3 мкмоль/л у реципиентов старшей возрастной группы после стандартной операции (p < 0,05). Однако на 90-е сутки уровень креатинина у реципиентов с одним и двумя

почечными трансплантатами не имел статистически значимых отличий (табл. 4), составляя $124,6 \pm 6,9$ мкмоль/л и $135,1 \pm 0,05$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами доказано, что, соблюдая разработанный алгоритм оценки функционального резерва почек, полученных от доноров с расширенными критериями, результаты трансплантации таких органов реципиентам старшей возрастной группы значимо не отличаются от результатов трансплантации почек от оптимальных доноров реципиентам более молодого возраста.

ВЫВОДЫ

1. В городских отделениях диализа Санкт-Петербурга из числа больных, получающих заместительную диализную терапию, 34% составляют пациенты, чей возраст превышает 60 лет. Однако в условиях дефицита донорских органов оказание трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы ограничено.
2. Средний возраст эффективных посмертных доноров в Санкт-Петербурге в течение 2006–2008 гг. составил $41,12 \pm 1,02$ года ($n = 133$), при этом предельный возраст доноров был ограничен 60 годами. За тот же период времени 176 потенциальных доноров были в возрасте от 60 до 70 лет ($64,98 \pm 0,28$), что составило 14% от общего числа потенциальных доноров ($n = 1007$). Таким образом, возможно оказание трансплантационной помощи пожилым за счет эффективных доноров из числа пациентов старшей возрастной группы, погибших от тяжелой ЧМТ.
3. Оптимальным способом верификации качества почек, полученных от доноров старшей возрастной группы, является применение аппаратной гипотермической перфузии и выполнение экстренного патоморфологического исследования биопсии почки. Главным критерием выбора вида операции является характер снижения резистивного индекса при проведении аппаратной перфузии. Если данные биопсии показывают умеренно выраженные дегенеративные изменения почечной ткани, а снижение значения резистивного индекса происходит на 50% от исходного значения и более, то показано выполнение трансплантации одной почки. Если снижение не превышает одной трети от исходного значения и снижается на 25–35%, показано выполнение одновременной двойной трансплантации таких почек.
4. При сравнении результатов пересадок почек от доноров с расширенными критериями реципиентам

пожилого возраста с использованием разработанных приемов селекции и вида операции с результатами пересадок почек от оптимальных доноров со смертью мозга (ДСМ) не выявлено статистически значимых отличий через 3 месяца после пересадки. Так, несмотря на более высокую частоту возникновения отсроченной функции в исследуемой группе (59 и 29% в группе сравнения) значение креатинина крови не отличалось через 90 дней и составляло в исследуемой группе $127,2 \pm 6,15$ мкмоль/л, а в группе сравнения $124,6 \pm 6,9$ мкмоль/л. Однако развитие осложнений в ближайший послеоперационный период у реципиентов пожилого возраста происходит значительно чаще, чем у реципиентов молодого возраста.

5. При применении разработанных способов верификации качества почечных трансплантатов органы, полученные от доноров с расширенными критериями, являются полноценным ресурсом для оказания трансплантационной помощи пациентам старшей возрастной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Состояние* заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. / Б.Т. Бибков, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 3. С. 144–234.
2. *Luke R.G. Gerontologizing nephrology* / R.G. Luke, L.H. Becj // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 1824.
3. *Danovitch G.M., Cohen B.A., Smits J.M.A.* Waiting time or wasted time? The case for using time on dialysis to determine waiting time in the allocation of cadaver kidneys // Am. J. Med. 2004. Vol. 2. P. 891–893.
4. *Frei U., Noeldeke J., Machold-Fabrizii V. et al.* Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – A 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program // Am. J. of Transplantation. 2008. Vol. 8. P. 50–57.
5. *Cecka J.M.* Optimal use for older donor kidneys: older recipients / J.M. Cecka, P.I. Terasaki // Transplant. Proc. 1995. Vol. 27. P. 801.
6. *Cecka J.M.* The UNOS Renal Transplant Registry / J.M. Cecka // Clin. Transplant. 2002. Vol. 2. P. 1–20.
7. *Cooper J.T.* Non-heart-beating donors, double renal transplantation and nondirected living donation in kidney transplantation / J.T. Cooper, A.M. D, Alessandro // Current Opinion in Organ Transplantation. 2001. № 6. P. 289.
8. *Audard V.* Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview / V. Audard, M. Matignon, K. Dahan, P. Lang // Transpl. Int. 2008. Vol. 21. P. 11–17.
9. *Delmonico F.L.* Allocation of cadaveric donor kidneys / F.L. Delmonico, W.E. Harmon // Current Opinion in Organ Transplantation. 2000. Vol. 5. P. 301–305.

10. *Arns W.* «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation / W. Arns, F. Citterio and M. Campistol // *Nephrol Dial Transplan.* 2007. Vol. 22. P. 336–341.
11. *Codreanu I.* Dual kidney transplantation / I. Codreanu [et al.] // *Transplantationsmedizin.* 2004. Vol. 16. P. 13–18.
12. *Audard V.* Renal transplantation from extended criteria cadaveric donors: problems and perspectives overview / V. Audard, M. Matignon, K. Dahan, P. Lang // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. P. 11–17.
13. *Edmund Q.* Use of two expanded-criteria-donor renal allograft in a single patient / Q. Edmund [et al.] // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2007. Vol. 20 (3). P. 240–243.
14. *Shapiro R.* The Two, One, Zero decision: what to do with suboptimal deceased donors kidneys / R. Shapiro [et al.] // *Am. J. Transplant.* 2010. Vol. 2. P. 1959–1960.
15. *Moisiuk Y.G. et al.* O.N. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death / *Transplant Proc.* 2008. Vol. 40. P. 1023–1026.
16. *Navarro A.P.* Dual transplantation of marginal kidneys from non-heart-beating donors selected using machine perfusion viability criteria / A.P. Navarro [et al.] // *J. Urol.* 2008. Vol. 179. P. 2305–2309.
17. *Navarro A.P.* Dual renal transplantation for kidneys marginal non-heart-beating donors / A.P. Navarro [et al.] // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 2633–2634.
18. *Gill J.* Outcomes of dual kidney transplants in the United States: an analysis of the OPTN/UNOS database / J. Gill [et al.] // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. P. 62–68.
19. *Basu A., Mohanka R., Kayler L.* Adult dual kidney transplantation / A. Basu, R. Mohanka, L. Kayler // *Curr Opin Organ Transplant.* 2007. Vol. 12. P. 379–383.
20. *Salifu M.O.* Long-term outcomes of dual kidney transplantation – a single centers experience / M.O. Salifu [et al.] // *Clin. Transplant.* 2009. Vol. 10. P. 1111.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ НУЛЕВЫХ БИОПТАТОВ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК

Арефьев М.Л.¹, Минина М.Г.^{2, 3}, Можейко Н.П.¹, Ильинский И.М.^{1, 3}

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

² Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

Использование для трансплантации почек доноров с расширенными критериями повышает риск отсроченной функции трансплантатов и первично-нефункционирующих трансплантатов. Поэтому наблюдается повышенный интерес к исследованию нулевых биоптатов донорских почек во многих трансплантологических центрах. Исследовано 65 нулевых биоптатов почек трупных доноров в возрасте от 19 до 71 года. У доноров пожилого возраста, страдавших артериальной гипертензией и умерших от геморрагического инсульта или острого нарушения кровообращения, нефросклероз более выражен, чем у молодых доноров, погибших от черепно-мозговых травм. Однако в общем пуле доноров количество склерозированных клубочков в среднем составило $12,04 \pm 2,65\%$. Вместе с тем были биоптаты, в которых количество склерозированных клубочков достигало 50%. Тяжелая степень артериосклероза отсутствовала в исследованном материале. Нулевые биопсии следует выполнять по протоколу для выявления почек со значительной степенью гломерулосклероза (более 20%), что является основанием для отказа использования их для трансплантации.

Ключевые слова: нулевые биоптаты, донорские почки, предсуществующая патология, гломерулосклероз, артериосклероз, артериолосклероз

PATHOMORPHOLOGY OF ZERO BIOPSIES OF DONOR KIDNEYS

Arefjev M.L.¹, Minina M.G.^{2, 3}, Mogeiko N.P.¹, Iljinsky I.M.^{1, 3}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Moscow coordinating centre of organ donation, Moscow

³ Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

There is well known fact that kidney transplants from Extended Criteria Donors may increase risk of Delayed Graft Function and Primary Non-Function of transplants. We have collected and tested 65 «zero» kidney biopsies from cadaver donors aged from 19 to 71 years old. In the pool of elderly donors who died from cerebrovascular accident the frequency of nephrosclerosis presentation was higher than in donors of younger age who died from cranioccephalic trauma. Nevertheless in the general donor pool the number of sclerosed glomeruli was no more than 12%. We did not meet at all in the whole volume of material any biopsy with the severe degree of arteriosclerosis. The «zero» biopsies of cadaver kidneys is quite usable and unexpensive tool to measure the degree of nephrosclerosis in order to exclude kidneys which are not fitable for transplantation.

Keywords: «zero biopsies», cadaver kidneys, previous pathology, glomerulosclerosis, arteriosclerosis, arteriolo sclerosis

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии ФГУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова». **Тел.** 8-926-811-84-55, **e-mail:** iiljinsky@mail.ru

Одним из путей увеличения количества трансплантаций почки является либерализация отбора донорских органов. Увеличение количества операций с использованием для трансплантации почек доноров с расширенными критериями повышает риск отсроченной функции трансплантатов (ОФТ) и первично-нефункционирующих трансплантатов (ПНФТ). Пригодность трупных донорских почек во многом определяется их морфологией. Поэтому во многих центрах трансплантации органов выполняют по протоколу нулевые биопсии (НБ) донорских почек [10–13].

Однако до настоящего времени мало изучены морфологические изменения в почках, связанные со старением органа. Поэтому гистопатологические изменения в нулевых биоптатах (НБт) трупных доноров мы изучали с точки зрения их предсуществующей патологии, а также проанализировали патологию донорских почек (ДП) в зависимости от возраста и причин смерти доноров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 65 НБт. Возраст доноров – от 19 до 71 года, в среднем $43,52 \pm 1,57$ года. Среди них было 52 мужчины в возрасте от 19 до 71 года и 13 женщин в возрасте от 20 до 69 лет. В среднем мужчины были старше ($44,21 \pm 1,7$ года) женщин ($40,77 \pm 3,98$ лет), но различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

В табл. 1 представлены причины смерти доноров. В большем числе наблюдений летальный исход наступил вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 39 (60%), а другие причины встречались реже: геморрагический инсульт (ГИ) на фоне гипертонической болезни – 11 (16,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 9 (13,9%), прочие причины (острый менингит – 1, опухоль головного мозга – 1, геморрагический шок – 4) – 6 (9,2%).

Образцы биоптатов донорских почек фиксировали в 10%-ном забуференном формалине (рН 6,8–7),

Таблица 1

Причины смерти доноров

Причина смерти	Количество наблюдений	
	n	%
Черепно-мозговая травма	39	60
Геморрагический инсульт Гипертоническая болезнь	11	16,9
Острое нарушение мозгового кровообращения	9	13,8
Прочие	6	9,2
Всего	65	100

обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску трихромом по Массону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первым этапом исследования было изучение патологии в общем пуле из 65 НБт ДП. Вторым этапом исследования НБт проводили с целью выяснения влияния возраста доноров на морфологию ДП, для чего НБт разделили на три группы (табл. 2). Первая группа (n = 14) включает доноров в возрасте от 19 до 30 лет (в среднем 25 ± 1 год; 11 мужчин, 3 женщины), вторая группа (n = 32) – в возрасте от 31 до 50 лет (в среднем 45 ± 1 год; 24 мужчины, 8 женщин) и третья группа (n = 19) – в возрасте старше 50 лет (от 51 до 71 года; в среднем 57 ± 1 год; 17 мужчин, 2 женщины). Третьим этапом было исследование особенностей морфологии НБт ДП в зависимости от причин смерти доноров (табл. 1). Нулевые биоптаты разделили на три группы: доноры с ЧМТ, ГИ и ОНМК. Шесть НБт доноров, смерть которых наступила от других заболеваний, не включено в анализ из-за малого количества наблюдений.

Таблица 2

Разделение доноров на группы по возрасту

Возрастные группы	Количество наблюдений		Средний возраст доноров
	n	%	
1-я группа	14	21,5	25 ± 1 год
2-я группа	32	49,2	45 ± 1 год
3-я группа	19	29,2	57 ± 1 год

Предсуществующая патология донорских почек в нулевых биоптатах

Патология клубочков в общем пуле НБт. Количество клубочков в гистологических срезах НБт колебалось от 8 до 28 (в среднем 17 ± 1). Определение нефункционирующих нефронов проводили общепринятым способом, путем подсчета процентного количества склерозированных клубочков. Они были обнаружены только в 26 из 65 НБт (40%). В большинстве биоптатов встречались только единичные склерозированные гломерулы, но в некоторых случаях их количество было значительным. Количество склерозированных клубочков колебалось от 3,1 до 50%; в среднем же составляло $12,04 \pm 2,65\%$.

В нашем исследовании, кроме полностью склерозированных клубочков, гиалиноз отдельных пе-

тель капилляров клубочков был обнаружен в пяти (7,7%) НБт. Склероз наружного листка капсулы клубочков и перигломерулярный склероз выявлен в восьми НБт (12,3%).

В большинстве НБт ДП в капиллярах клубочков отсутствуют эритроциты, что свидетельствует о хорошем качестве отмывки органов охлажденным консервирующим раствором. Просветы капилляров клубочков находились в спавшемся состоянии, почечные тельца были уменьшены в размерах и выглядели коллабированными, а просветы капсулы были расширенными. В 10 (15,4%) НБт в клубочках были видны единичные эритроциты или их группы, а в четырех НБт (4,6%) эритроциты были и в интертубулярных сосудах.

Наряду с этим иногда имели место признаки нарушения микроциркуляции в кортикальном слое почек в агональном периоде у донора: в одном наблюдении отмечено выраженное полнокровие части клубочков со стазами крови в капиллярных петлях, а в четырех НБт (6,1%) выявлен тромбоз капилляров клубочков (рис. 1).

Патология клубочков в НБт в зависимости от возраста доноров. Количество клубочков в НБт первой группы (возраст доноров от 18 до 30 лет) было от 11 до 28 (в среднем 18 ± 1 клубочек). Гиалинизированные клубочки были обнаружены только в трех биоптатах (21,4%), причем их процент был невысоким (от 4,3 до 6,7%; в среднем 5%). Количество клубочков в НБт второй группы (возраст доноров от 31 до 50 лет) было от 8 до 26 (в среднем 17 ± 1 клубочек). В 12 из 32 НБт (37,5%) присутствовали гиалинизированные клубочки в количестве от 5 до 18,2% (в среднем 11,5%). Количество клубочков в НБт третьей группы (возраст доноров от 51 до 71 года) было от 9 до 32 (в среднем 16 ± 1 клубочек). В 11 из 19 НБт (57,9%) присутствовали

гиалинизированные клубочки в количестве от 3,1 до 50% (в среднем 9,7%).

Патология клубочков в НБт в зависимости от причин смерти доноров. Возраст доноров с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) составлял от 19 лет до 71 года, в среднем 41 год (мужчин – 24, женщин – 5). Количество клубочков в НБт группы доноров с ЧМТ ($n = 39$) было от 9 до 41 (в среднем 18 клубочков). Гиалинизированные клубочки были обнаружены в 10 биоптатах (25,6%), их количество в среднем составляло 4%.

Возраст доноров, которые страдали артериальной гипертензией, осложнившейся геморрагическим инсультом (ГИ), был от 30 до 69 лет, в среднем 49 лет (мужчин – 10, женщин – 1). Количество клубочков в НБт группы доноров с ГИ ($n = 11$) было от 8 до 32 (в среднем 18 клубочков). В 9 из 11 (81,8%) НБт присутствовали гиалинизированные клубочки, в среднем их было 7,5%. Возраст доноров, умерших в связи с острым нарушением мозгового кровообращения, был от 30 до 59 лет, в среднем 46 лет (мужчин – 5, женщин – 4). Количество клубочков в НБт группы доноров с острым нарушением мозгового кровообращения ($n = 9$) было от 8 до 18 (в среднем 12 клубочков). В четырех из девяти НБт (44,4%) присутствовали гиалинизированные клубочки, в среднем их было 4,9%.

Патология артерий в общем пуле НБт. Степень артериосклероза оценивали по критериям Банфф: легкая степень с уменьшением просвета сосуда менее чем на 25%, средняя степень – от 25 до 50% и тяжелая степень – более 50%. В нашем исследовании легкая степень артериосклероза была в 12 (18,5%) НБт (рис. 2), умеренная степень – только в одном (1,5%) НБт (рис. 3), а тяжелая степень артериосклероза отсутствовала.

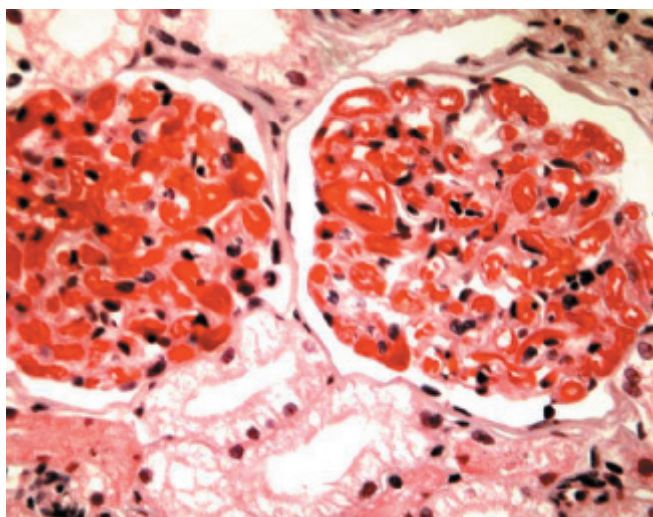


Рис. 1. НБт. Гиалинизированный клубочек. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

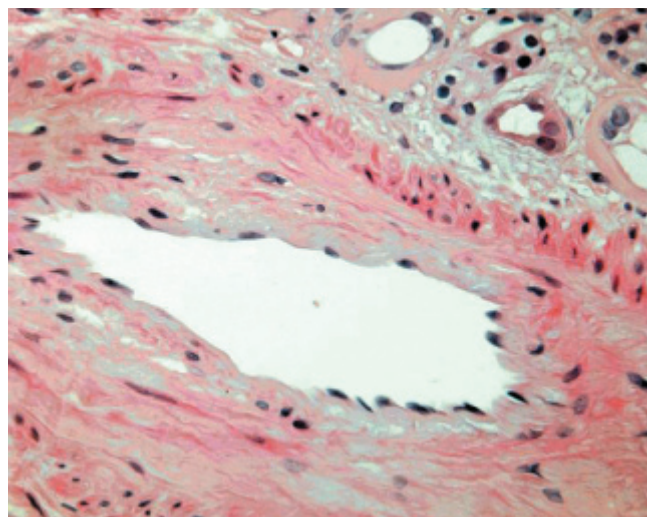


Рис. 2. НБт. В просвете капилляров клубочка отсутствуют эритроциты. PAS-реакция. $\times 400$

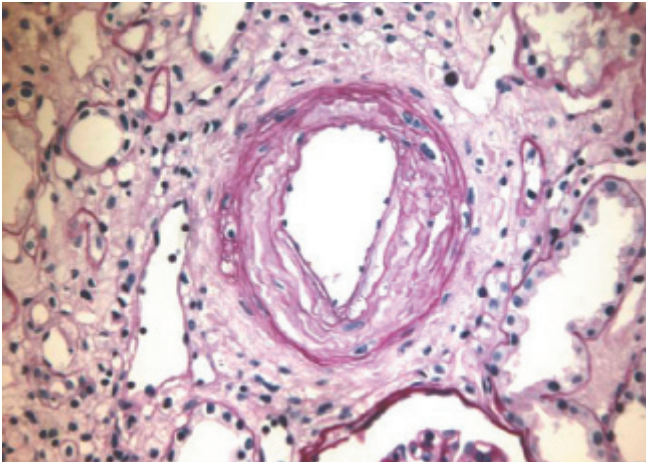


Рис. 3. НБт. Тромбоз капилляров клубочков. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

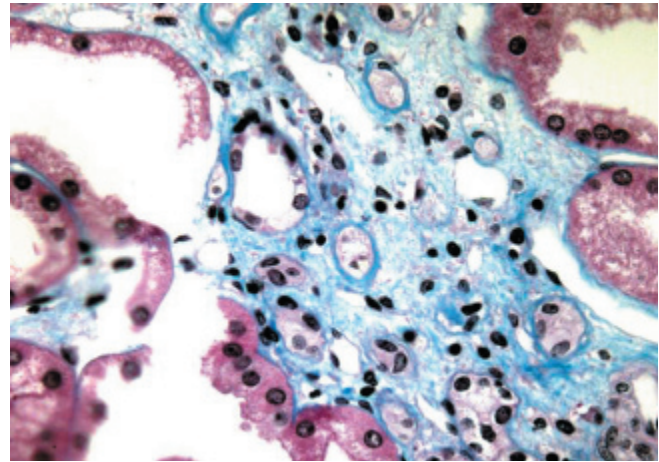


Рис. 4. НБт. Легкая степень артериосклероза. Окраска по Массону. $\times 400$

Патология артерий в НБт в зависимости от возраста трупных доноров. В первой группе артериосклероз слабой степени был обнаружен в трех (21,4%), во второй группе – в семи (21,8%), а в третьей группе артериосклероз слабой и умеренной степени – в пяти (26,3%) НБт.

Патология артерий в НБт в зависимости от причин смерти доноров. У доноров с ЧМТ артериосклероз слабой и умеренной степени был обнаружен в шести (15,4%) НБт, у доноров с ГИ – в четырех (36,4%) НБт, а у доноров с острым нарушением мозгового кровообращения – в трех (33,3%) НБт (рис. 4).

Патология артериол в общем пуле НБт. Гиалиноз и склероз стенки артериол выявлен в 15 (23,1%) НБт. Гиалиноз артериол имел концентрический характер.

Патология канальцев в общем пуле НБт. Хроническая патология канальцев кортикального слоя ДП встречалась относительно редко, была слабой степени и выражалась атрофией канальцев. Степень атрофии канальцев оценивали по критериям Банфф: легкая степень – не более 25%, средняя степень – более 25 до 50% и тяжелая степень – более 50% атрофированных канальцев. В нашем материале имела место только легкая степень атрофии канальцев в 15 (23,1%) НБт.

Патология канальцев в НБт в зависимости от возраста трупных доноров. В НБт атрофия канальцев имела место только в средней и старшей возрастных группах. У доноров среднего возраста она встретилась в 15,6%, а в старшей группе – в 28,1% НБт.

Патология интерстиция в общем пуле НБт. Предсуществующую патологию интерстиция кортикального слоя ДП также оценивали по критериям Банфф: легкая степень – не более 25%, средняя степень – более 25 до 50% и тяжелая степень – бо-

лее 50% склерозированного интерстиция. Следует отметить наличие прямой связи между атрофией канальцев и склерозом интерстиция. Последний имел очаговый (рис. 4) или диффузный характер и был выявлен, так же как и атрофия канальцев, в 15 (23,1%) НБт.

Патология интерстиция в НБт в зависимости от возраста трупных доноров. Частота склероза интерстиция с увеличением возраста трупных доноров нарастала. В первой группе очаговый склероз интерстиция, охватывающий площадь менее 5%, выявлен в двух (14,3%) НБт, во второй группе склероз интерстиция, охватывающий площадь до 10%, – в семи (21,8%) НБт, а в третьей группе склероз интерстиция, охватывающий площадь до 25%, – в семи (36,8%) НБт.

Патология интерстиция в НБт в зависимости от причин смерти доноров. У доноров с ЧМТ легкая степень склероза интерстиция выявлена в семи (17,9%) НБт, у доноров с ГИ – в семи (63,6%) НБт, а у доноров с острым нарушением мозгового кровообращения – в двух (22,2%) НБт.

Ишемическое повреждение донорских почек в нулевых биоптатах

В НБт ишемическое повреждение ДП ограничивается только агональным периодом у донора и первичной тепловой ишемией и, затрагивая все структуры почки, в основном проявляется повреждением эпителиоцитов канальцев.

Патология клубочков в общем пуле НБт. Ишемическое повреждение клубочков в НБт слабо проявляется на уровне световой микроскопии. В нашем исследовании только в некоторых НБт были отмечены признаки повышения проницаемости стенки капилляров, которые развились до остановки кровообращения у донора: в одном наблюдении в просвете

те капсул клубочков содержался белковый ультра-фильтрат с фибрином, а в другом – эритроциты.

Патология артерий в общем пуле НБт. В НБт имел место отек интимы и эндотелия артерий. Отек вызывал выбухание ядер эндотелиоцитов в просвет сосудов. В средней оболочке артерий как проявление ишемического повреждения нередко отмечена дистрофия и атрофия гладкомышечных клеток.

Патология артериол в общем пуле НБт. Наиболее характерным изменением стенки артериол при ишемическом повреждении была слабая степень отека. В пяти (7,7%) наблюдениях обнаружена пролиферация эндотелиоцитов.

Патология канальцев в общем пуле НБт. Во всех НБт были обнаружены различные степени дистрофии и некроза эпителиоцитов: легкая (I) степень – в 13 (20%), умеренная (II) степень – в 43 (66,1%) и тяжелая (III) степень острого канальцевого некроза (ОКН) – в 9 (13,8%) НБт.

При I степени ОКН в эпителиоцитах проксимальных отделов извитых канальцев преобладали дистрофические изменения (преимущественно паренхиматозная и гиалиново-капельная) и только отдельные клетки были некротизированы (рис. 5). При II степени ОКН в эпителиальных клетках извитых канальцев были более выраженные дистрофические изменения и большее количество клеток некротизировано (рис. 6). При PAS-реакции базальные мембраны канальцев имели неравномерную толщину, а местами наблюдалась их прерывистость. При III степени ОКН некротические изменения охватывали целые группы канальцев. На поперечных срезах канальцев были полностью лизированными ядра эпителиоцитов, границы между ними отсутствовали (рис. 7).

В части наблюдений в просвете канальцев присутствовали белковые цилиндры (6,1%), группы эритроцитов или даже эритроцитарные цилиндры (3%) как проявление повышения проницаемости капилляров клубочков у трупных доноров в агональном периоде.

Патология канальцев в НБт в зависимости от возраста трупных доноров. Легкая (I) степень ОКН в первой группе была в четырех (28,6%) НБт, во второй группе – в семи (21,8%) НБт, в третьей группе – в двух (10,5%) НБт. Умеренная (II) степень ОКН в первой группе была в девяти (64,3%) НБт, во второй группе – в 22 (68,7%) НБт, в третьей группе – в 15 (78,9%) НБт. Тяжелая (III) степень ОКН в первой группе отмечена в одном (7,1%) НБт, во второй группе – в шести (18,7%) НБт, в третьей группе – в двух (10,5%) НБт.

Патология канальцев в НБт в зависимости от причин смерти доноров. У доноров с ЧМТ легкая (I) степень ОКН была в девяти (23%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в 27 (69,2%) НБт, а тяжелая

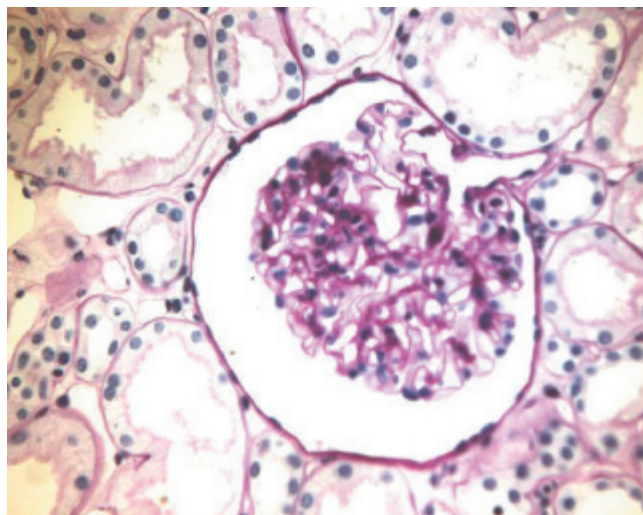


Рис. 5. НБт. Средняя степень артериосклероза. PAS-реакция. ×400

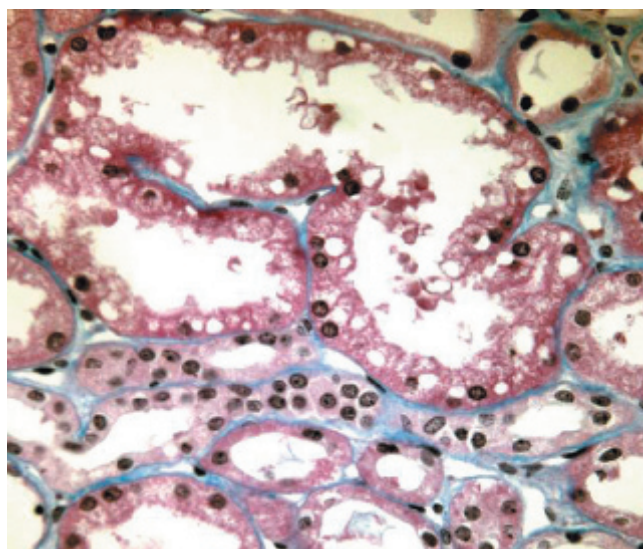


Рис. 6. НБт. Микроочаговый интерстициальный склероз. Окраска по Массону. ×400

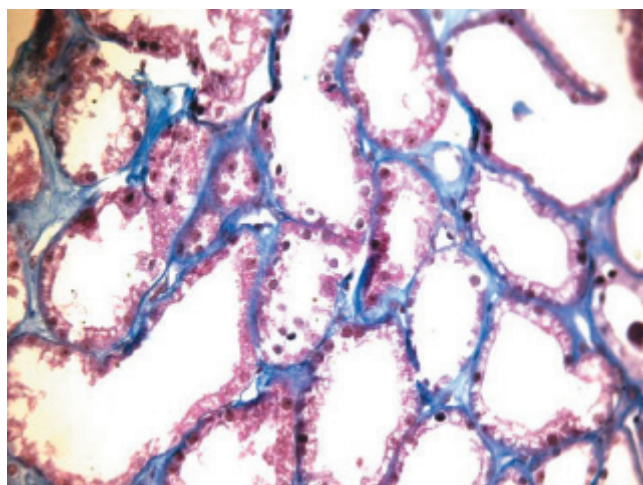


Рис. 7. НБт. Легкая степень диффузного интерстициального склероза. Окраска по Массону. ×400

(III) степень ОКН – в трех (7,7%) НБт. У доноров с ГИ легкая (I) степень ОКН была в одном (9,1%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в восьми (72,7%) НБт, а тяжелая (III) степень ОКН – в двух (18,2%) НБт. У доноров с острым нарушением мозгового кровообращения легкая (I) степень ОКН была в одном (11,1%) НБт, умеренная (II) степень ОКН – в семи (77,8%) НБт, а тяжелая (III) степень ОКН – в двух (11,1%) НБт.

Интерстиций. В межпочечной ткани отсутствовали какие-либо проявления, которые можно было бы отнести к ишемическому повреждению.

Другая патология в нулевых биоптатах донорских почек

К единичным наблюдениям относится инфильтрация мезангия нейтрофильными лейкоцитами, приэндотелиальное скопление лимфоцитов в артериях и инфильтрация интерстиция лимфоцитами преимущественно в зонах склероза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследований показали, что в общем пуле НБ ДП количество склерозированных клубочков в среднем составляло $12,04 \pm 2,65\%$, что определяет их пригодность для трансплантации, так как, по мнению большинства авторов [3, 6], результаты пересадки почки существенно ухудшаются при гломерулосклерозе, превышающем 20%. Вместе с тем в отдельных наблюдениях количество склерозированных клубочков достигало 50%, что несовместимо с восстановлением функции почки после трансплантации. Это определяет необходимость выполнения НБ ДП по протоколу для отбраковки неполноценных органов и улучшения результатов операций [5].

Следует подчеркнуть, что высокий процент гломерулосклероза в нашем исследовании был только у доноров пожилого возраста и у доноров, погибших не от черепно-мозговых травм, а в результате геморрагического инсульта или острого нарушения мозгового кровообращения. Однако пожилой возраст не всегда определяет наличие склеротических изменений клубочков – в 42,1% НБт пожилых доноров вообще отсутствовали склерозированные клубочки. Подобные результаты приведены в работе R. Emiroglu с соавт. [1], так как «паспортный» и биологический возрасты могут не совпадать.

Другим важным показателем пригодности ДП для трансплантации является степень артериосклероза. Увеличение частоты артериопатии в НБт соответствовало тем же критериям, которые были характерны для гломерулосклероза, что согласуется с данными литературы. Степень артериосклероза ДП

зависит от возраста доноров [14], а еще в большей степени от предсуществующей патологии донора, среди которой наиболее существенным фактором является артериальная гипертензия [4, 17]. Однако отличительной особенностью наших наблюдений является отсутствие тяжелой степени артериосклероза в НБ ДП.

Не останавливаясь на обсуждении других менее важных деталей предсуществующей патологии, обратимся к обсуждению результатов исследования ишемического повреждения ДП в НБт. Основной мишенью при ишемическом повреждении ДП являются эпителиоциты канальцев, вследствие чего развивается ОКН. Мы выделяем три степени ОКН: легкую, умеренную и тяжелую. А. Oda с соавт. [9] выделяет нулевую степень ОКН, которую обозначает как неспецифические изменения эпителиоцитов. По нашему мнению, эти так называемые «неспецифические изменения», суть которых состоит в различных степенях дистрофии эпителиоцитов, вплоть до гидропической, ведущей к их некрозу, следует относить к легкой степени ОКН, так как на фоне дистрофических изменений всегда присутствуют отдельные некротизированные эпителиальные клетки.

В нашем материале в общем пуле НБт превалировала умеренная степень ОКН (66,1%), а легкая и умеренная степени встречались реже (соответственно в 20 и 13, 8%). Если же рассматривать частоту различных степеней ОКН в зависимости от возраста и причин смерти доноров, то при этом четко прослеживается увеличение частоты более тяжелых степеней ОКН у пожилых доноров и доноров, погибших в результате ГИ или ОНМК. По нашему мнению, это связано с тем, что почки этих доноров уже скомпрометированы предсуществующей патологией и более чувствительны к ишемии.

При исследовании НБт ДП оценивают ишемические повреждения, развивающиеся в агональном периоде у донора и после первичной тепловой ишемии ДП. Однако, как известно, почки подвержены повреждению на этапе холодовой консервации, чему в последние годы придают особое внимание [8, 16], а также в результате вторичной тепловой ишемии [15]. Поэтому судить о степени ишемического повреждения ДП на основании исследования НБт с учетом усиления ее в АТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование нулевых биоптатов позволяет определить предсуществующую патологию в донорских почках, а также степень ишемического повреждения, развивающегося в агональном периоде и при первичной тепловой ишемии. Средние показатели степени склеротических изменений в ДП невысокие. Тем не менее прослеживается тенденция по-

вышения степени гломерулосклероза с увеличением возраста трупных доноров, а также при смерти их не в результате ЧМТ, а вследствие ГИ или ОНМК. Тяжелая степень артериосклероза отсутствовала в наших наблюдениях. Более легкий артериосклероз ДП чаще выявляли в группах доноров с ГИ и ОНМК. Умеренная и тяжелая степень ОКН превалировала у доноров среднего и старшего возраста, а также у доноров, погибших в результате ГИ или ОНМК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Emiroglu R., Yagmurdu M.C., Karakayali F. et al.* Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations // *Transplant Proc.* – 2005. Vol. 37. № 7. P. 2954–2956.
2. *Eschwege P., Droupy S., Conti M. et al.* Value of lipid peroxidation by-products detected during the renal procurement on renal graft function // *Transplant Proc.* 2002. Vol. 34. P. 2840.
3. *Gaber L., Moore L., Alloway R. et al.* Glomerulosclerosis as a determinant of post transplant function of older donor renal allografts // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 334–339.
4. *Gonzalez-Martinez F., Curi L., Orihuela S. et al.* Cardiovascular disease and/or elderly donors in renal transplantation: the outcome of grafts and patients // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 6. P. 1687–1688.
5. *Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M.* Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 6. P. 1138–1144.
6. *Martul E.V., Barreiro A.V.* Importance of kidney biopsy in graft selection // *Transplantation Proceedings.* 2003. Vol. 35. № 5. P. 1658–1660.
7. *McCall S.J., Tuttle-Newhall J.E., Howell D.N., Fields T.A.* Prognostic significance of microvascular thrombosis in donor kidney allograft biopsies // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 11. P. 1847–1852.
8. *Mikhalski D., Wissing K.M., Ghisdal L. et al.* Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. № 7. P. S3–9.
9. *Oda A., Morozumi K., Uchida K.* Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. Suppl. 1. P. 6–12.
10. *Papadimitriou J.C., Coale R., Farney A. et al.* Biopsy of the marginal kidney donor: correlation of histology with outcome // *Transplantation Proceedings.* 2004. Vol. 36. P. 742–744.
11. *Pokorna E., Vitko S., Chadimova M. et al.* Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 36–43.
12. *Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O.* Adverse effect of donor arteriolosclerosis on graft outcome after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 705–710.
13. *Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O.* Morphologic changes in renal procurement biopsy and onset of graft function // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P.1999–2000.
14. *Randhawa P.S., Minervini M.I., Lombardero M. et al.* Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 1352–1357.
15. *Salahudeen A.K., Joshi M., Jenkins J.K.* Apoptosis versus necrosis during cold storage and rewarming of human renal proximal tubular cells // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 5. P. 798–804.
16. *Salahudeen A.K., May W.* Reduction in cold ischemia time of renal allografts in the United States over the last decade // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 5. P. 1285–1289.
17. *Woestenburg A., Sennesael J., Bosmans J.L., Verbeelen D.* Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: impact on later function of the graft // *Transplantation.* 2008. V. 85. № 7. P. S10–18.

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРЕДШЕСТВОВАВШЕГО ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА, НА КАРДИОТОНИЧЕСКУЮ И ВАЗОАКТИВНУЮ ТЕРАПИЮ В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Спирина Е.А., Магилевец А.И.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Целью исследования явилось изучение состояния системной гемодинамики, характера кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем периоде после трансплантации сердца у реципиентов, у которых основным предтрансплантационным заболеванием являлись дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В исследование включили 56 реципиентов сердца (54 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 16 лет до 61 года (средний возраст $41,2 \pm 2,7$ года). Выраженность ХНК у 36 (64,3%) – III Ф.К. по NYHA, у 20 (35,7%) – IV Ф.К. Неотложность выполнения ТС у 12 (15,5%) обследованных больных соответствовала 1B статусу по UNOS, у 44 (60,8%) – 2-му статусу. ТС выполняли по биатриальной методике, продолжительность ишемии трансплантата составила 107–330 (170 ± 11) мин. Реципиенты были разделены на две группы: «ДКМП» ($n = 31$) и «ИБС» ($n = 25$). Группы достоверно не различались по основным предтрансплантационным характеристикам (за исключением возраста), длительности ишемии трансплантата и времени ИК. По типу дисфункции сердечного трансплантата принципиального различия между группами не было выявлено. Полученные результаты о более высоком уровне ОПСС (начиная с 3-х посттрансплантационных суток) у реципиентов с предшествовавшей ИБС обосновали более частое применение добутамина и изосорбида динитрата с целью управления насосной функцией сердечного трансплантата, системной и легочной гемодинамикой в раннем посттрансплантационном периоде. У реципиентов группы «ИБС» имелись также более выгодные гемодинамические условия для проведения эффективной вазодилатирующей терапии простагландином E1.

Ключевые слова: трансплантация сердца, ранний посттрансплантационный период

THE INFLUENCE OF UNDERLYING PRETRANSPLANT DISEASE ON CARDIOTONIC AND VASOACTIVE THERAPY IN EARLY PERIOD AFTER HEART TRANSPLANTATION

Poptsov V.N., Voronina O.V., Uchrenkov S.G., Spirina E.A., Magilevetch A.I.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

In our study there were 56 patients (54 men and 2 female) in age from 16 to 61 ($41,2 \pm 2,7$) years. Severity of CHF in 36 (64,3%) patients were corresponded III class NYHA, in 20 (35,7%) patients – IV class. 12 (15,5%) patients was in 1B status of UNOS, 44 (60,8 %) patients – in II status. In all cases biatrial technique of OHT was used, total ischemic time was 107–330 (170 ± 11) min. All recipients were divided on two investigate groups. In the 1-st group ($n = 31$) recipients with pretransplant ischemic cardiomyopathy (ICM) were included, in the 2-nd group ($n = 25$) – recipients with pretransplant dilated cardiomyopathy (DCM). There was no difference between groups in basic preoperative characteristic, ischemic transplant time, duration of cardiopulmonary bypass, type and severity of cardiac transplant dysfunction. Our study showed that ICM-group patients had higher level indexed systemic vascular resistance since 3 postoperative day, required more frequent use of dobutamine and isorbide dinitrate for systemic and pulmonary hemodynamic management in this category of heart recipients. Also ICM-group patients had more preferable systemic hemodynamic conditions for application of prostaglandin E1 in more effective doses.

Key words: heart transplantation, early postoperative period

Статья поступила в редакцию 17.01.11 г.

Контакты: Попцов Виталий Николаевич, д. м. н., зам. директора по реализации высокотехнологичных программ ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова». Тел. 8-963-644-96-39, e-mail: poptsov_vit@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) остается единственным методом радикального лечения больных с необратимыми формами заболеваний сердца и застойной сердечной недостаточностью [1]. Несмотря на достигнутые успехи в реализации комплексной программы ТС, способствовавшие улучшению ее непосредственных результатов и достижению выживаемости в первый год после операции более 90% пациентов, введение реципиентов в раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах представляет сложную клиническую задачу, что связано с негативным влиянием многих факторов на результативность трансплантации [2, 3]. Выявление закономерностей протекания посттрансплантационного периода в зависимости от пред-, интра- и посттрансплантационных факторов представляется актуальным и является предметом проводимых исследований [4, 5].

В последнее время вызывает обоснованный интерес изучение влияния различных предтрансплантационных факторов на частоту возникновения патологических состояний в посттрансплантационном периоде, в частности основного, предшествовавшего операции, заболевания и сопутствующих патологических состояний на развитие васкулопатии коронарных артерий пересаженного сердца, реакции отторжения трансплантата, артериальной гипертензии и др. [6, 7].

Предпосылкой для проведения данного исследования явилось предположение, что различная патология сердца, являвшаяся причиной для последующей трансплантации донорского сердца, может повлиять на состояние системного сосудистого тонуса в раннем посттрансплантационном периоде и на выбор препаратов для кардиотонической, вазодилатирующей или вазопрессорной терапии.

Целью исследования явилось изучение состояния системной гемодинамики, характера кардиотонической и вазоактивной терапии в раннем периоде после трансплантации сердца у реципиентов, у которых основным предтрансплантационным заболеванием являлись дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 56 реципиентов сердца (54 мужчины и 2 женщины) в возрасте от 16 лет до 61 года (средний возраст $41,2 \pm 2,7$ года), у которых в раннем посттрансплантационном периоде не потребовалось применения различных методов вспомогательного кровообращения и/или несимпатомиметического кардиотонического препарата пролонгированного действия левосимендана, обладающего также вазодилатирующим действием.

Хроническая недостаточность кровообращения перед ТС у 12 (21,4%) из 56 пациентов соответствовала 2А стадии по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 2Б стадии – у 33 (58,9%), 3-й стадии – у 11 (19,7%). Выраженность НК у 36 (64,3%) соответствовала III функциональному классу по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, у 20 (35,7%) – IV функциональному классу. В соответствии с алгоритмом первоочередности распределения донорских органов по UNOS (United Network for Organ Sharing), неотложность выполнения ТС у 12 (15,5%) обследованных больных соответствовала 1В статусу, у 44 (60,8%) – 2-му статусу. По данным дооперационного инвазивного обследования центральной гемодинамики, включая функциональные пробы с ингаляционным оксидом азота (иNO), легочную гипертензию (ЛГ) 1А степени по классификации НИИТиЮ [Шумаков В.И. и соавт., 1998] диагностировали у 38 (67,9%), 1Б – у 18 (32,1%) пациентов.

Во всех наблюдениях ТС выполняли по биатриальной методике (Lower R., Stofer R., Shumway N., 1961). Продолжительность ишемии трансплантата составила 107–330 (170 ± 11) мин.

Критериями нарушения насосной функции сердечного трансплантата (дисфункции) считали: ДПП > 12 мм рт. ст. и/или ЗДЛА > 15 мм рт. ст., необходимость применения допамина и/или добутамина в дозировке более 5 мкг/кг/мин и/или адреналина (независимо от величины дозировки) с целью поддержания СИ > 2,5 л/мин/м²; фракция изгнания правого желудочка (ФИПЖ) < 30%, индексированный конечно-диастолический объем (ИКДОПЖ) > 130 мл/м² (термодилуционная волюмометрия); или ФИЛЖ < 55%; гипокинезии свободной стенки ПЖ, амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в направлении верхушки ПЖ < 2,0 см (транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование). Вариант (бивентрикулярный, преимущественно правожелудочковый или преимущественно левожелудочковый) дисфункции сердечного трансплантата диагностировали в соответствии с протоколом, разработанным в ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова».

Помимо традиционного инвазивного интра- и послеоперационного мониторинга (отделение реанимации и интенсивной терапии), принятого у кардиохирургических больных, использовали непрерывную термодилуционную волюмометрию правого желудочка, а также транспищеводное или трансторакальное ЭХОКГ-исследование. С помощью модульных мониторинговых систем UCW (SpaceLabs Medical) и Agilent M1167A (Phillips) регистрировали: АД ср. – среднее артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС – частоту сердечных сокращений (уд./мин); ДПП – давление правого предсердия (мм рт. ст.); СДЛА – систолическое давление легоч-

ной артерии (мм рт. ст.); ДЛА ср. – среднее давление легочной артерии (мм рт. ст.); ДДЛА – диастолическое давление легочной артерии (мм рт. ст.); ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии (мм рт. ст.). Сердечный выброс (СВ, л/мин) определяли методом непрерывной термодилуции. Рассчитывали по общепринятым формулам: СИ (сердечный индекс, л/мин/м²) = СВ / площадь поверхности тела; ИУО (индексированный ударный объем, мл/м²) = УО / площадь поверхности тела; ТПГ (транспульмональный градиент, мм рт. ст.) = ДЛАСр. – ЗДЛА; ИОЛСС (индексированное общее легочное сопротивление, дин с см⁻⁵ м²) = ДЛАСр. – ЗДЛА / СИ × 80; ИОПСС (индексированное общее периферическое сосудистое сопротивление, дин с см⁻⁵ м²) = АДср. – ДПП / СИ × 80; ИУРЛЖ (индекс ударной работы левого желудочка, г-м/м²/уд.) = (АДср. – ЗДЛА) × ИУО × 0,0136; ИУРПЖ (индекс ударной работы правого желудочка, г-м/м²/уд.) = (ДЛАСр. – ДПП) × ИУО × 0,0136. Объемные характеристики правого желудочка методом термодилуционной волюмометрии: КСОПЖ – конечно-систолический объем правого желудочка (мл); КДОПЖ – конечно-диастолический объем правого желудочка (мл). Рассчитывали: ФИПЖ (фракцию изгнания правого желудочка, %) = УО / КДОПЖ; ИКСОПЖ (индексированный КСОПЖ, мл/м²) = КСОПЖ / площадь поверхности тела; ИКДОПЖ (индексированный КДОПЖ, мл/м²) = КДОПЖ / площадь поверхности тела. Регистрацию объемных параметров ПЖ и расчет ФИПЖ производили с помощью аппарата гемодинамического контроля Explorer и Explorer II (Baxter Healthcare Corporation, USA) и волюмометрических катетеров Swan-Ganz EJECTION FRACTION Cath (93A-435H-7.5 F, Edward Swan-Ganz® REF Volumetric TD Catheter, Baxter Healthcare Corporation, USA).

Статистическую обработку данных исследования выполнили с помощью коммерческих компьютерных программ (Биостатистика, Statistica). При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента и парный критерий Стьюдента. В случае отклонения от нормального распределения применяли непараметрические критерии Уилкинсона и Манна–Уитни. Рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m). Для проверки гипотезы о независимости переменных строки и переменных столбца в таблицах сопряженности (2 × 2) использовали точный критерий Фишера. Достоверными считали различия p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью исследования реципиенты были разделены на две группы: в 1-ю («ДКМП») группу включили 31 пациента, у которых основ-

ным предтрансплантационным заболеванием являлась ДКМП, во 2-ю («ИБС») – 25 реципиентов с ИБС (табл. 1). Группы достоверно не различались по основным предтрансплантационным характеристикам (за исключением возраста), длительности ишемии трансплантата и времени ИК. Реципиенты группы «ИБС» были достоверно старше (47,6 ± 1,7 против 31,4 ± 1,5 лет). У 10 (40%) пациентов из группы «ИБС» имелось указание на наличие в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), что отсутствовало в группе «ДКМП». По типу дисфункции сердечного трансплантата принципиального различия между группами не было выявлено (рис. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с различной патологией сердца, явившейся причиной для выполнения трансплантации сердца (n = 56)

Параметр	Основное заболевание	
	ДКМП	ИБС
Количество (%)	31 (55,4%)	25 (44,6%)
Возраст, лет	31,4 ± 1,5	47,6 ± 1,7
Пол		
Муж (n, %)	29 (93,5%)	25 (100%)
Жен (n, %)	2 (6,5%)	0
UNOS-класс		
2	24 (77,4%)	20 (80,0%)
1А	7 (22,6%)	5 (20,0%)
Предтрансплантационная ЛГ		
IA	20 (64,5%)	18 (72,0%)
IB	11 (35,5%)	7 (28,0%)
Артериальная гипертензия (в анамнезе)	0	10 (40,0%)
Ишемия трансплантата, мин	167 ± 8 (107–301)	178 ± 13 (122–330)
ИК, мин	161 ± 7 (104–257)	155 ± 6 (119–235)

Примечание. Достоверность отличия p < 0,05.

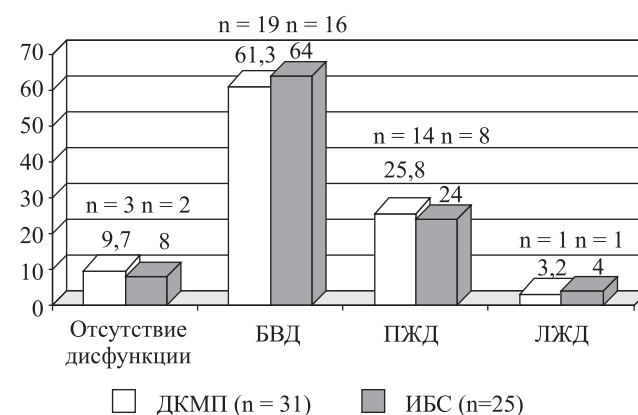


Рис. 1. Варианты дисфункции сердечного трансплантата у пациентов групп «ДКМП» и «ИБС», %

При межгрупповом исследовании раннего посттрансплантационного периода отметили тенденцию к более высокому уровню АДср. и ИОПСС на 3–6-е сутки после поступления в ОРИТ у реципиентов группы «ИБС» (табл. 2). На этапе исследования «5 суток после поступления в ОРИТ» значение ИОПСС в данной группе было на 17,0% выше, чем у реципиентов группы «ДКМП». При отсутствии межгруппового отличия в дозировках кардиотонических препаратов было выявлено различие в частоте применения допамина и добутамина (табл. 3). С конца 1-х суток лечения в ОРИТ у реципиентов группы «ИБС» потребовалось

более частое использование ($p < 0,05$) добутамина, а с конца 3-х суток – допамина у реципиентов группы «ДКМП». При анализе вазодилатирующей терапии в раннем посттрансплантационном периоде выявили, что при отсутствии различия в дозировках изосорбида динитрата частота применения этого препарата, начиная с этапа «48 часов после поступления в ОРИТ», была выше ($p < 0,05$) в группе «ИБС» (табл. 4). Отличий по частоте применения нитропрусида натрия и простагландина E1 выявлено не было. Дозировка простагландина E1 была выше ($p < 0,05$) на большинстве исследуемых этапов в группе «ИБС».

Таблица 2

Параметры центральной и системной гемодинамики ($M \pm m$) у реципиентов сердца с различной предшествовавшей трансплантации патологией сердца (ДКМП и ИБС) в раннем посттрансплантационном периоде ($n = 56$)

Параметры	После поступления в ОРИТ							
	30 мин	12 ч	24 ч	48 ч	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут
АДср., мм рт. ст.								
ДКМП (n = 31)	72 ± 5	79 ± 2	83 ± 2	87 ± 2	82 ± 2	83 ± 3	84 ± 4	86 ± 4
ИБС (n = 25)	74 ± 3	83 ± 2	84 ± 2	91 ± 2	88 ± 3	92 ± 4	95 ± 5	94 ± 4
ЧСС, 1/мин								
ДКМП (n = 32)	117 ± 2	115 ± 2	113 ± 2	110 ± 2	109 ± 2	110 ± 3	104 ± 3	105 ± 4
ИБС (n = 25)	119 ± 2	116 ± 2	111 ± 2	112 ± 2	112 ± 2	110 ± 3	106 ± 2	103 ± 5
ДПП, мм рт. ст.								
ДКМП (n = 31)	12,4 ± 0,9	9,4 ± 0,5	9,5 ± 0,4	10,7 ± 0,6	9,7 ± 0,5	8,8 ± 0,3	8,0 ± 0,4	8,9 ± 0,5
ИБС (n = 25)	12,9 ± 0,6	9,9 ± 0,6	9,8 ± 0,7	11,4 ± 0,5	10,2 ± 0,4	9,3 ± 0,4	8,6 ± 0,5	9,6 ± 0,6
ДЛАср., мм рт. ст.								
ДКМП (n = 31)	23,9 ± 1,1	21,8 ± 0,7	21,7 ± 0,8	20,3 ± 0,9	19,5 ± 0,7	19,2 ± 0,5	18,4 ± 0,6	19,1 ± 0,8
ИБС (n = 25)	24,9 ± 1,1	22,7 ± 0,5	22,5 ± 0,7	20,8 ± 0,7	20,4 ± 0,6	19,6 ± 0,8	19,0 ± 0,7	19,9 ± 0,9
ЗДЛА, мм рт. ст.								
ДКМП (n = 31)	12,5 ± 0,4	10,4 ± 0,5	10,6 ± 0,4	10,7 ± 0,4	10,7 ± 0,4	10,7 ± 0,6	9,9 ± 0,3	9,8 ± 0,8
ИБС (n = 25)	12,9 ± 0,4	10,7 ± 0,6	11,1 ± 0,3	11,3 ± 0,5	10,9 ± 0,4	11,4 ± 0,7	10,8 ± 0,6	10,1 ± 0,9
ТПГ, мм рт. ст.								
ДКМП (n = 31)	11,4 ± 1,0	11,4 ± 0,8	11,1 ± 0,9	9,6 ± 0,8	8,8 ± 0,7	8,5 ± 0,6	8,5 ± 0,7	9,3 ± 1,1
ИБС (n = 25)	12,0 ± 0,8	12,0 ± 0,7	11,4 ± 0,8	9,5 ± 0,7	9,5 ± 0,5	8,2 ± 0,7	8,2 ± 0,8	9,8 ± 0,9
СИ, л/мин/м ²								
ДКМП (n = 31)	2,8 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,1
ИБС (n = 25)	2,9 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,6 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,4 ± 0,2	3,3 ± 0,2
ИУО, мл/м ²								
ДКМП (n = 31)	23,9 ± 1,0	31,3 ± 1,0	32,7 ± 1,5	33,6 ± 0,9	34,9 ± 2,2	32,7 ± 1,2	33,6 ± 1,7	31,4 ± 1,4
ИБС (n = 25)	24,4 ± 1,7	31,0 ± 1,3	32,4 ± 1,2	31,2 ± 0,8	32,1 ± 1,7	30,9 ± 1,4	32,1 ± 1,3	32,0 ± 1,5
ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ м ²								
ДКМП (n = 31)	1702 ± 137	1547 ± 94	1589 ± 75	1643 ± 106	1522 ± 95	1649 ± 88	1737 ± 85	1869 ± 92
ИБС (n = 25)	1685 ± 150	1624 ± 93	1649 ± 91	1819 ± 135	1728 ± 127	1896 ± 93	2033 ± 101*	2046 ± 89
ИОЛСС, дин·с·см ⁻⁵ м ²								
ДКМП (n = 31)	326 ± 28	253 ± 22	240 ± 21	208 ± 15	185 ± 13	189 ± 11	194 ± 21	226 ± 20
ИБС (n = 25)	331 ± 23	267 ± 19	253 ± 18	217 ± 17	211 ± 18	193 ± 15	193 ± 16	235 ± 19
ИУРЛЖ, г-м/уд./м ²								
ДКМП (n = 31)	19,3 ± 1,3	29,1 ± 1,8	33,2 ± 1,8	34,9 ± 1,5	33,8 ± 1,3	32,2 ± 1,8	33,9 ± 1,6	32,9 ± 1,8
ИБС (n = 25)	20,3 ± 1,8	30,5 ± 1,5	27,9 ± 1,2	33,8 ± 1,5	33,7 ± 1,4	33,9 ± 1,5	36,8 ± 2,1	36,5 ± 2,2
ИУРПЖ, г-м/уд./м ²								
ДКМП (n = 31)	3,7 ± 0,4	5,3 ± 0,4	3,7 ± 0,4	4,4 ± 0,3	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,4	4,8 ± 0,3	4,4 ± 0,4
ИБС (n = 25)	4,0 ± 0,6	5,4 ± 0,4	3,5 ± 0,5	4,0 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,3 ± 0,6	4,5 ± 0,5	4,5 ± 0,3

Примечание. * – достоверность отличия ($p < 0,05$) между группами в пределах одного этапа наблюдения.

Таблица 3

Симпатомиметическая терапия у реципиентов сердца с различной предшествовавшей трансплантации патологией сердца (ДКМП и ИБС) в раннем посттрансплантационном периоде (n = 56)

Показатель			После поступления в ОРИТ								
			30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	48 ч	3 суток	4 суток	5 суток	6 суток
Адреналин	ДКМП (n = 31)	нг/кг/мин	87 ± 2	85 ± 4	74 ± 6	65 ± 4	39 ± 5	33 ± 4	–	–	–
		n	21	18	14	12	9	9	0	0	0
		%	67,7	58,1	45,2	38,7	29,0	29,0	0	0	0
Адреналин	ИБС (n = 25)	нг/кг/мин	83 ± 2	77 ± 3	66 ± 5	60 ± 3	29 ± 3	27 ± 2	–	–	–
		n	15	14	11	9	3	2	0	0	0
		%	60,0	56,0	52,4	36,0	12,0	8,0	0	0	0
Допамин	ДКМП (n = 31)	мкг/кг/мин	6,1 ± 0,4	5,5 ± 0,3	5,0 ± 0,5	5,5 ± 0,6	4,3 ± 0,5	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,5
		n	29	28	26	26	25	25	24	18	15
		%	93,5	90,3	83,9	83,9	80,6*	80,6*	77,4*	58,1*	48,4*
Допамин	ИБС (n = 25)	мкг/кг/мин	5,6 ± 0,4	5,1 ± 0,4	4,5 ± 0,3	4,9 ± 0,5	3,9 ± 0,4	2,8 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,2
		n	22	20	17	17	13	13	10	4	3
		%	88,0	80,0	68,0	68,0	52,0	52,0	40,0	16,0	12,0
Добутамин	ДКМП (n = 31)	мкг/кг/мин	5,1 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,3 ± 0,3	4,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,3 ± 0,4	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,3
		n	15	15	16	18	17	15	14	13	13
		%	48,4	48,4	51,6	58,1	54,8	48,4	45,2	41,9	41,9
Добутамин	ИБС (n = 25)	мкг/кг/мин	5,5 ± 0,4	5,9 ± 0,4	5,7 ± 0,4	5,3 ± 0,3	4,3 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,4	3,2 ± 0,4
		n	16	18	18	24	24	24	23	21	21
		%	64,0	72,0	72,0	96*	96*	96*	92,0*	84,0*	84,0*#

Примечание. * – достоверность отличия (p < 0,05) в пределах одного этапа наблюдения (точный критерий Фишера).

Таблица 4

Вазодилатирующая терапия у реципиентов сердца с различной предшествовавшей трансплантации патологией сердца (ДКМП и ИБС) в раннем посттрансплантационном периоде (n = 56)

Показатель			После поступления в ОРИТ								
			30 мин	6 ч	12 ч	24 ч	48 ч	3 суток	4 суток	5 суток	6 суток
Изосорбида динитрат	ДКМП (n = 31)	мкг/кг/мин	0,4	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2
		n	1	2	3	10	10	9	8	4	2
		%	3,2	6,5	9,7	32,2	32,2	29,0	25,8	12,9	6,4
Изосорбида динитрат	ИБС (n = 25)	нг/кг/мин	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,2
		n	3	3	5	16	20	19	18	12	8
		%	12,0	12,0	20,0	64,0#	80,0#	76,0#	72,0#	48,0#	32,0#
Нитропруссид натрия	ДКМП (n = 31)	мкг/кг/мин	–	–	0,5	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,1	–
		n	0	0	1	2	2	3	3	3	0
		%	0	0	3,2	6,4	6,4	9,7	9,7	9,7	0
Нитропруссид натрия	ИБС (n = 25)	мкг/кг/мин	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1
		n	3	3	4	5	5	6	6	6	3
		%	12,0	12,0	16,0	20,0	20,0	24,0	24,0	24,0	12,0
Простагландин Е1	ДКМП (n = 31)	нг/кг/мин	4,7 ± 0,3	5,9 ± 0,7	6,1 ± 0,6	5,1 ± 0,5	4,4 ± 0,2	3,3 ± 0,4	4,2 ± 0,5	4,9 ± 0,5	2,8 ± 0,3
		n	2	3	4	6	5	6	8	5	2
		%	6,5	9,7	12,9	19,4	16,1	19,4	25,8	16,1	6,5
Простагландин Е1	ИБС (n = 25)	нг/кг/мин	6,3 ± 0,5*	7,1 ± 0,6	7,6 ± 0,7	7,3 ± 0,4*	4,6 ± 0,3	4,8 ± 0,5*	6,2 ± 0,4*	7,7 ± 0,6*	3,7 ± 0,4
		n	3	4	4	7	7	11	12	7	2
		%	12,0	16,0	16,0	28,0	28,0	44,0#	48,0#	28,0	8,0

Примечание. * – достоверность отличия (p < 0,05) в пределах одного этапа наблюдения; # – достоверность отличия (p < 0,05) в пределах одного этапа наблюдения (точный критерий Фишера).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, посвященные влиянию исходной патологии на течение раннего и отдаленного периодов после трансплантации сердца, немногочисленны. В отдельных работах затрагиваются вопросы целесообразности выполнения ОТС у пациентов с выраженной сосудистой патологией (церебрососудистой, атеросклерозом аорты и сосудов нижних конечностей), повышающей риск неблагоприятного исхода как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационных периодах [8]. Исследование Pierce G.L. et al. продемонстрировало более высокий уровень циркулирующего С-реактивного пептида у реципиентов сердца с предшествовавшей трансплантации ИБС, что рассматривается в качестве независимого предиктора развития системного воспаления, болезни коронарных артерий пересаженного сердца и в целом неблагоприятного исхода [9]. Представляет интерес исследование Patel A.R. и соавт., показавшее, что у реципиентов с кардиомиопатией неишемической этиологии, предшествовавшей трансплантации, после операции наблюдается восстановление эндотелий-зависимой вазодилатации периферических артерий в отличие от реципиентов с ИБС [10].

В проведенном исследовании у 40% реципиентов с предсуществующей ИБС имелась также артериальная гипертензия, с наличием которой до трансплантации связывают повышение системного сосудистого тонуса и более быстрое развитие систолической дисфункции ЛЖ в посттрансплантационном периоде по сравнению с реципиентами, у которых основным предтрансплантационным заболеванием являлась ДКМП [11].

При проведении исследования о влиянии исходной патологии (ДКМП или ИБС) на течение раннего посттрансплантационного периода исходили из предположения, что предшествовавшая трансплантации патология сердечно-сосудистой системы может повлиять на выбор кардиотонической и вазоактивной терапии в зависимости от состояния системного сосудистого тонуса. Полученные результаты о более высоком уровне ОПСС (начиная с 3-х посттрансплантационных суток) у реципиентов с предшествовавшей ИБС обосновали более частое применение добутамина и изосорбида динитрата с целью управления насосной функцией сердечного трансплантата, системной и легочной гемодинамикой в раннем посттрансплантационном периоде.

Острая правожелудочковая недостаточность (дисфункция) является одним из наиболее частых вариантов нарушения насосной функции сердечного трансплантата, для коррекции которой патогенетически обоснованным является применение препаратов с инодилатирующим действием,

т. е. вызывающих одновременное улучшение сократительной способности миокарда и снижение повышенного тонуса легочных сосудов [12]. В этой связи применение таких кардиотонических препаратов, как добутамин, представляется более предпочтительным по сравнению с допамином, вызывающим увеличение давления легочной артерии и повышение постнагрузки для правого желудочка.

Кроме того, применение внутривенных вазодилататоров также является одним из основных направлений медикаментозной коррекции правожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата, направленной на коррекцию повышенного тонуса сосудов малого круга, уменьшение постнагрузки и соответственно создание гемодинамических условий для улучшения насосной функции правого желудочка пересаженного сердца [13, 14]. Терапия внутривенными вазодилататорами с целью управления гемодинамикой малого круга кровообращения становится особенно актуальной после прекращения ИВЛ и применения ингаляционного оксида азота (иNO), который в настоящее время широко используется для селективной дилатации легочных сосудов и коррекции правожелудочковой дисфункции у реципиентов сердца в раннем посттрансплантационном периоде, или в тех клинических ситуациях, когда терапия иNO является неэффективной [15]. Данное исследование продемонстрировало, что у реципиентов группы «ИБС» имелись более выгодные гемодинамические условия (более высокий уровень периферического сосудистого сопротивления) для проведения эффективной терапии внутривенными вазодилататорами, в частности простагландином E1.

ВЫВОДЫ

1. Начиная с 3-х послеоперационных суток отчетливая тенденция к большим значениям общего периферического сосудистого сопротивления, достигавшая степени статистически достоверной разницы к 5-м послеоперационным суткам, у реципиентов сердца с предшествовавшей ишемической болезнью сердца создает предпосылки к более частому применению добутамина и вазодилатирующей терапии изосорбида динитратом по сравнению с реципиентами с предшествовавшей дилатационной кардиомиопатией.
2. У реципиентов с предшествовавшей ишемической болезнью сердца для улучшения насосной функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде имеются гемодинамические условия для применения простагландина E1 в более высоких дозировках по сравнению с реципиентами с предшествовавшей дилатационной кардиомиопатией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Шемакин С.Ю. Отбор и подготовка больных к трансплантации сердца. В кн.: Трансплантация сердца. Руководство для врачей, под редакцией В.И. Шумакова. Москва, МИА. 2006. С. 30–45.
2. Bourge R.C., Kirklin J.K., Thomas K. et al. The emergences of co-morbid disease impacting survival after cardiac transplantation, a ten years multi-institutional experiences. //J. Heart Lung Transplant. 2001. Vol. 20 (2). P. 167–168.
3. Young J.B., Hauptman P.J., Naftel D.C. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis // J. Heart Lung Transplant. 2001. Vol. 20 (2). P. 212–216.
4. Захаревич В.М. Причины, лимитирующие длительность выживания после трансплантации сердца: Дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2008.
5. Kirklin J.K., Pambukian S.V., McGiffin D.C., Benza R.L. Current outcomes following heart transplantation // Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2004. Vol. 16 (4). P. 395–403.
6. Kobashigawa J.A., Starling R.C., Mehra M.R. et al. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factor affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients // J. Heart Lung Transplant. 2006. Vol. 25 (9). P. 1063–1069.
7. Schanchez-Lazaro H., Martinez-Doltz L., Menair-Bonet L. et al. Predictor factor for development of arterial hypertension following heart transplantation // Clin. Transplant. 2008. Vol. 22 (6). P. 760–764.
8. Takayma H., Nathens A.B., Merry H. et al. Is pre-transplant vascular disease a risk factor for mortality and morbidity after heart transplantation // Eur. J. CardioThorac Surg. 2007. Vol. 31. P. 457–461.
9. Pierce G.L., Schofield R.S., Nichols W.W. et al. Role of heart failure etiology on arterial wave reflection in heart transplant recipients: relation with C-reactive protein // J. Hypertens. 2007. Vol. 25 (11). P. 2273–2279.
10. Patel A.R., Kuvin J.T., Pandian N.G. et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial vascular function after cardiac transplantation // J. Am. Col Cardiol. 2001. Vol. 37 (1). P. 195–200.
11. Antanes M.J., Biernat M., Sola E. et al. Cardiac allograft systolic function. Is the aetiology (ischemic or idiopathic) a determinant of ventricular function in the heart transplant patient? // Interactive Cardiovascular and Thorac Surgery. 2008. Vol. 7. P. 586–590.
12. Chen E.P., Bittner H.B., Davis R.D., Van T.P. Hemodynamic and inotropic effects of milrinone after heart transplantation in the setting of recipient pulmonary hypertension // J. Heart Lung Transplant. 1998. Vol. 17 (7). P. 669–678.
13. Armitage J.M., Hardsky R.L., Griffith B.P. Prostaglandin E1 an effective treatment of right heart failure after orthotopic heart transplantation // J. Heart Transpl. 1987. Vol. 6 (6). P. 348–351.
14. Weis C.I., Park J.V., Bolman R.M. Prostaglandin E1 for treatment of elevated pulmonary vascular resistance in patients undergoing cardiac transplantation // Transplant. Proc. 1989. Vol. 21. P. 2555–2556.
15. Mosquera I., Crespo-Leiro M.G., Tabuyo T. et al. Pulmonary hypertension and right ventricular failure after heart transplantation: usefulness of nitric oxide // Transplant. Proc. 2002. Vol. 34 (1). P. 166–167.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ПОЧЕЧНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ефремов Е.А.², Беков Р.Р.¹, Дударева А.А.², Красняк С.С.², Перлин Д.В.¹

¹Кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волжский

²ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», г. Москва.

На сегодняшний день стала актуальной проблема улучшения качества жизни больных, находящихся на заместительной диализной терапии и после трансплантации почки, их сексуальной адаптации. Клиническая часть исследования включает наблюдение 205 пациентов – мужчин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Эректильная дисфункция выявлена у 91,4% (64) пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа, у 92,3% (24) пациентов, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа, у 61,5% (67) пациентов после пересадки почки. Средняя сумма баллов эректильной функции МИЭФ составила $16,7 \pm 5,2$ у пациентов на гемодиализе, $19,46 \pm 3,6$ на перитонеальном диализе и $21,9 \pm 5,6$ после трансплантации почки. Проведенный анализ выявил значительную распространенность эректильной дисфункции и актуальность улучшения у пациентов на программном диализе и после трансплантации почки.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, качество жизни, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки

EPIDEMIOLOGY AND ETIOLOGICAL FACTORS OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS ON DIALYSIS AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Efremov E.A.², Bekov R.R.¹, Dudareva A.A.², Krasnyak S.S.², Perlin D.V.¹

¹ Department of Urology, Nephrology and Transplantology of Volgograd State Medical University, Volzhsky

²Research Institute of urology, Moscow

Today the problem of better life quality of patients with end stage renal disease and after renal transplantation and their sexual adaptation is considered to be more important. The clinical part of the investigation is the observation of 205 patients – men with terminal stage renal disease. Erectile dysfunction is represented in 91,4% (64) of patients getting haemodialysis, 92,3% (24) of patients getting peritoneal dialysis, 61,5% (67) of patients after renal transplantation. According to International Index of Erectile Function the mean score of erectile function is $16,7 \pm 5,2$ in haemodialysis patients, $19,46 \pm 3,6$ in peritoneal dialysis patients, $21,9 \pm 5,6$ in patients after renal transplantation. The analysis revealed great prevalence of erectile dysfunction and interest in improvement among the patients with end stage renal disease and after renal transplantation.

Key words: erectile dysfunction, quality of life, haemodialysis, peritoneal dialysis, renal transplantation

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Перлин Дмитрий Владиславович, д. м. н., главный врач ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр». Тел. +7-927-527-74-04, e-mail: dyperlin@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В конце XIX века произошли радикальные изменения в области лечения хронической почечной недостаточности. Трансплантация почки в настоящее время во всем мире рассматривается как оптимальный метод лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности, поскольку позволяет достичь наиболее высоких показателей выживаемости больных и качества их жизни при наиболее низких затратах на лечение [1]. Проблемы снижения эрекции у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности ранее вызывали лишь недоумение и пренебрежение со стороны медицинского персонала и наконец стали притягивать к себе все большее внимание в последние годы в связи с существенным улучшением общего состояния пациентов этой категории [2].

На сегодняшний день стала актуальной проблема улучшения качества жизни больных, находящихся на заместительной диализной терапии и после трансплантации почки, их сексуальной адаптации [3, 4]. Важным моментом является то, что более 30% больных с расстройствами эрекции, ассоциированными с почечной недостаточностью, находятся в сексуально активном возрасте [1].

В 1970-х годах впервые в научных публикациях начала появляться информация об эректильной дисфункции и различных гормональных нарушениях у пациентов-мужчин с хронической почечной недостаточностью терминальной стадии на фоне уремии [5]. Несмотря на существенный за последние годы прогресс, наблюдаемый как в области лечения, так и в области диагностики эректильной дисфункции, вопросы, касающиеся особенностей этиопатогенеза, характера течения, прогностических критериев, профилактики и лечения данного состояния у пациентов на программном диализе и после трансплантации почки, практически не изучены [6–9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая часть исследования включает наблюдение 205 пациентов-мужчин с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Из них 70 мужчин находятся на заместительной терапии программным гемодиализом; 26 мужчин получают заместительную терапию методом перитонеального диализа, 109 мужчин – после трансплантации почки. В исследование включен анализ результатов обследования пациентов после трансплантации почки, из них 4 – от живого родственного донора, 105 – от трупного донора. Возраст пациентов находился в пределах от 20 до 69 лет (средний возраст $43,78 \pm 5,99$ года). У подавляющего большинства изучаемых больных причиной

развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности являлся хронический гломерулонефрит (71,8%). Среди других заболеваний – поликистоз почек (4,4%), хронический пиелонефрит (5,8%), мочекаменная болезнь (3,6%), врожденные аномалии верхних мочевых путей (2,6%), геморрагический васкулит (2,2%), диабетическая нефропатия (6,2%), первичный нефроангиосклероз (4,0%).

Для выявления особенностей эректильной дисфункции при терминальной стадии хронической почечной недостаточности пациенты были разделены на три группы:

I группа ГД – 70 мужчин, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа;

II группа ПД – 26 мужчин, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа;

III группа ТП – 109 мужчин, которым была выполнена трансплантация почки.

Далее по результатам анкетирования внутри этих групп были выделены следующие три группы в зависимости от выраженности клинических проявлений эректильной дисфункции:

I группа – пациенты, практически не отмечающие проблем с эрекцией;

II группа – пациенты, отмечающие эректильную дисфункцию легкой и средней степени тяжести;

III группа – пациенты, отмечающие эректильную дисфункцию тяжелой степени тяжести, или пациенты с отсутствием эрекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эректильная дисфункция выявлена у 91,4% (64) пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа, у 92,3% (24) пациентов, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа, у 61,5% (67) пациентов после пересадки почки.

Результаты показали, что наиболее сохранена эректильная функция у пациентов после трансплантации почки, частота снижения качества эрекции у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом или перитонеальным диализом, примерно одинакова.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести ЭД в соответствии с суммой баллов МИЭФ (табл. 1).

Средняя сумма баллов эректильной функции МИЭФ составила $16,7 \pm 5,2$ у пациентов на гемодиализе, $19,46 \pm 3,6$ на перитонеальном диализе и $21,9 \pm 5,6$ после трансплантации почки, что относится ближе к выраженной, умеренной и легкой степени нарушений эрекции соответственно.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести эректильной дисфункции и вида заместительной терапии

МИЭФ (баллы)	Гемодиализ		Перитонеальный диализ		Трансплантация почки	
	п (чел.)	%	п (чел.)	%	п (чел.)	%
>25	6	8,6	2	7,7	42	38,5
16–25	56	80	22	84,6	60	55
1–15	8	11,4	2	7,7	7	6,5
Всего	70	100	26	100	109	100

Удовлетворенность своей половой жизнью по сумме баллов в среднем у пациентов после трансплантации почки $8 \pm 0,88$; на гемодиализе $4,82 \pm 1,38$; на перитонеальном диализе $4,14 \pm 1,68$, что соответствует «относительно удовлетворен», «между удовлетворен и неудовлетворен», «относительно неудовлетворен». Полученные результаты подтверждают, что эректильная функция наиболее сохранена у реципиентов почечного трансплантата.

Не жили половой жизнью 24 гемодиализных пациента, из них по причине отсутствия как спонтанных, так и адекватных эрекций 7 человек, из-за отсутствия полового партнера 6 человек, а остальные 11 человек из-за неуверенности в качестве эрекции. Среди пациентов с тяжелой степенью нарушения эректильной составляющей 5 пациентов имели диализный период более 10 лет, один более 12 лет и один более 18 лет. В группе перитонеального диализа не жили половой жизнью 2 человека по причине отсутствия эрекции, у обоих причиной развития хронической почечной недостаточности была диабетическая нефропатия с сопутствующими ангиоретинопатией и полинейропатией.

В группе трансплантации почки не жил половой жизнью 21 человек, по причине отсутствия полового партнера – 14 пациентов, по причине отсутствия спонтанных и адекватных эрекций – 7 человек. Эректильную дисфункцию тяжелой степени отмечали 1 пациент с сахарным диабетом 1-го типа, осложненным ангиоретинопатией и полинейропатией, и 6 пациентов с выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий, сосудов головного мозга и нижних конечностей.

При наличии постоянного полового партнера частота половой жизни у пациентов после трансплантации почки в среднем составляет 2–4 раза в месяц (средний балл МИЭФ $3,07 \pm 1,03$), так же как и у пациентов на перитонеальном диализе (средний балл МИЭФ $2,9 \pm 0,87$). Пациенты, находящиеся на заместительной терапии гемодиализом, жили половой жизнью в среднем реже одного раза в месяц (средний балл МИЭФ $2,4 \pm 1,25$).

Средние результаты во всех группах нашего исследования были одинаковыми и соответствовали высокой степени сексуального желания либо незначительному снижению последнего. Средняя сумма баллов МИЭФ-составляющей полового влечения у пациентов после трансплантации почки на перитонеальном диализе и гемодиализе получена $6,78 \pm 0,74$; $6,6 \pm 1,1$ и $7,42 \pm 0,56$ соответственно.

Оргазм и эякуляция наблюдались часто (гораздо чаще, чем в половине случаев) в группах пациентов, получающих перитонеальный диализ и имеющих функционирующий почечный трансплантат, средний балл МИЭФ составил $8,7 \pm 1,35$ и $8,8 \pm 1,95$ соответственно. Противоположные результаты имели пациенты, находящиеся на заместительной терапии гемодиализом, оргазм и эякуляцию большинство пациентов отмечали изредка (гораздо реже, чем в половине случаев) или иногда (примерно в половине случаев), средний балл $5,84 \pm 2,2$.

Актуальность сохранения или улучшения эректильной функции отмечают 77,2% (54) пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа, 92,3% (24) пациентов, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа, 77,1% (84) пациентов после пересадки почки, как представлено в табл. 2.

Таблица 2

Актуальность сохранения или восстановления эректильной функции

Вариант ответа	Гемодиализ		Перитонеальный диализ		Трансплантация почки	
	п (чел.)	%	п (чел.)	%	п (чел.)	%
Актуально	54	77,2	24	92,3	84	77,1
Не знаю	13	18,6	1	3,85	14	12,8
Неактуально	5	7,2	1	3,85	11	10,1
Всего	70	100	26	100	109	100

Наличие эректильной дисфункции и актуальности одинакова у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, так как процедура является амбулаторной и больные постоянно находятся в кругу семьи. У пациентов с функционирующим почечным трансплантатом актуальность восстановления и улучшения эрекции преобладает над наличием эректильных нарушений, что еще раз подтверждает их социальную реабилитацию после операции и желание повысить качество своей жизни. «Не знаю» – ответили 6 пациентов в возрасте 20–23 года, не живущие половой жизнью, и 8 пациентов с легкой степенью эректильных нарушений. Неактуальным улучшение эрекции считают 8 молодых пациентов с отсутствием симптомов эректильной дисфункции, что мы связываем с ответом на

настоящий момент, а не на перспективу, 1 пациент с сахарным диабетом 2-го типа, ангиоретинопатией и прогрессирующей атрофией зрительного нерва и 1 пациент в связи с инвалидизацией супруги после инсульта.

В возрастной группе от 20–29 лет выявлены нарушения у 3 (5,3%) пациентов после трансплантации почки, 13 (23,2%) на гемодиализе, 5 (22,7%) на перитонеальном диализе. В возрасте до 45 лет эректильная дисфункция отмечена у 36 из 78 (46,1%) реципиентов почечного трансплантата, у 31 из 37 (83,7%) респондентов на гемодиализе, у 13 из 15 (86,6%) на перитонеальном диализе (табл. 3). Эректильная дисфункция тяжелой степени преобладала в возрастной группе старше 45 лет и имела место у 5 (71,4%), 7 (87,5) и 1 (50%) пациентов после пересадки почки, на гемодиализе и перитонеальном диализе соответственно.

Симптомы расстройства эрекции не беспокоили пациентов в возрасте до 45 лет и в большинстве случаев до 29 лет. В последней возрастной группе об отсутствии эректильной дисфункции сообщали 32 (76,1%) респондента после трансплантации почки, 5 (83,3%) в группе гемодиализа и 1 (50%) в группе перитонеального диализа.

Пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящиеся на заместительной терапии программным диализом на фоне хронической субуремии и нарушении синтеза эритропоэтина, страдают анемией.

По нашим данным, эректильную дисфункцию отмечают 55 (85,9%) из 64 пациентов, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа, при уровне гемоглобина крови ниже 100 г/л и не имеют проблем с эрекцией 5 (83,3%) из 6 при уровне гемоглобина крови выше 100 г/л. Аналогичные данные получены у пациентов, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа, симптомы эректильных нарушений беспокоят 19 (79,1%) из 24 пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, а также все пациенты, не отмечающие проблем с эрекцией, имели уровень гемоглобина выше 100 г/л (табл. 4).

У пациентов после пересадки почки со стабильной функцией трансплантата уровень гемоглобина редко имеет тенденцию к снижению. При анализе полученных данных все пациенты без симптомов эректильной дисфункции имели уровень гемоглобина выше 100 г/л. Реципиенты почечного трансплантата, отмечающие эректильную дисфункцию, в 57 (85%) случаях имели уровень гемоглобина крови более 100 г/л.

Анемизация связана с общей слабостью, снижением толерантности к физическим нагрузкам, гипоксией, что несомненно снижает сексуальную активность в любом возрасте. Нам представляется правильным первоначально корректировать уровень гемоглобина у пациентов с хронической почечной недостаточностью и затем обсуждать вопрос о степени эректильной дисфункции.

Таблица 3

Распространенность эректильной дисфункции в зависимости от возраста

МИЭФ (баллы)		>25		16–25		1–15	
Гемодиализ	Возраст	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%
	20–29 лет	5	83,3	13	23,2	–	–
	30–45 лет	1	16,7	17	30,4	1	12,5
	>45 лет	–	–	26	46,4	7	87,5
Перитонеальный диализ	20–29 лет	1	50	5	22,7	–	–
	30–45 лет	1	50	7	31,8	1	50
	>45 лет	–	–	10	45,5	1	50
Трансплантация почки	20–29 лет	32	76,1	3	5,3	–	–
	30–45 лет	10	23,9	31	51,6	2	28,6
	>45 лет	–	–	26	43,1	5	71,4

Таблица 4

Качество эрекции и уровень гемоглобина

МИЭФ (баллы)	Гемодиализ		Перитонеальный диализ		Трансплантация почки	
	Hb < 100 г/л	Hb > 100 г/л	Hb < 100 г/л	Hb > 100 г/л	Hb < 120 г/л	Hb > 120 г/л
>25	1 (16,7%)	5 (83,3%)	–	2 (100%)	–	42 (100%)
16–25	51 (92,8%)	5 (7,2%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	8 (13,3%)	52 (86,7%)
1–15	4 (50%)	4 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)

Таблица 5

Качество эрекции и основные биохимические показатели при различных видах заместительной терапии

МИЭФ (баллы)	Гемодиализ (Kt/V)		Перитонеальный диализ (Kt/V)		Трансплантация почки (креатинин крови, мкмоль/л)		
	1,2–1,4	<1,2>1,4	1,7–2,2	<1,7>2,2	<150	>150	>200
>25	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2 (100%)	–	39 (92,9%)	3 (7,1%)	–
16–25	26 (46,4%)	30 (53,6%)	9 (41%)	13 (59%)	22 (36,7%)	38 (63,3%)	19 (31,7%)
1–15	3 (37,5%)	5 (62,5%)	1 (50%)	1 (50%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	1 (14,2%)

В настоящее время адекватность гемодиализа и перитонеального диализа оценивают по индексу Kt/V. Анализ данных показал, что эректильная дисфункция наблюдается у мужчин, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, у 30 (53,6%) и 13 (59%) пациентов соответственно при Kt/V за пределами нормальных значений (табл. 5).

Уровень креатинина крови не превышал 400 мкмоль/л у всех пациентов без эректильных нарушений на программном диализе, несмотря на то что у 2 (33,3%) больных в группе гемодиализа Kt/V не находился в пределах оптимальных значений.

После пересадки почки в группе с отсутствием эректильных расстройств у 39 (92,9%) мужчин креатинин в крови не превышал 150 мкмоль/л, а у остальных 3 (7,1%) – 200 мкмоль/л. Возникновение расстройств эректильной составляющей легкой и умеренной степени более чем у половины пациентов – в 63,3% случаев – было выявлено при уровне креатинина крови выше 150 мкмоль/л.

Все пациенты, находящиеся на программном диализе более 5 лет (8 мужчин), отмечали отсутствие либидо, однако периодически совершали попытки коитусов. Все пациенты, длительность гемодиализного периода у которых составила более 10 лет (3 мужчины), не имели ни желаний, ни попыток половых сношений в связи с полным отсутствием эрекций.

Полученные анкетные данные показали, что нарушения эректильной функции не отмечают пациенты, получающие заместительную терапию программным и перитонеальным диализом не более 36 и 12 месяцев соответственно.

Реципиенты почечного трансплантата, исследованные нами, имели диализный период до операции от 4 до 42 месяцев. Анализ зависимости длительности диализного периода до трансплантации почки показал, что 7 (87,5%) из 8 пациентов не отмечали проблем с эрекцией при нахождении на диализной терапии до 6 месяцев, 23 (56,1%) из 41 при периоде диализа до 12 месяцев, 12 (27,3%) из 44 при продолжительности диализной терапии до 24 месяцев (табл. 6).

Таблица 6

Качество эрекции и длительность диализного периода до трансплантации почки

МИЭФ (баллы)	Период диализа			
	<6 месяцев	<12 месяцев	<24 месяцев	>24 месяцев
>25	7 (87,5%)	23 (56,1%)	12 (27,3%)	–
16–25	–	17 (41,4%)	27 (61,4%)	13 (100%)
1–15	1 (12,5)	1 (2,5%)	5 (11,3%)	–

Наличие расстройств эректильной составляющей выявлено у всех пациентов после трансплантации почки при продолжительности диализного периода до операции более 24 месяцев.

Сокращение периода диализной терапии до трансплантации почки ведет к восстановлению эректильной функции пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в подавляющем большинстве случаев.

Распространенность депрессии в общей популяции колеблется от 1,8% для большого депрессивного расстройства до 10,2% для малой депрессии и 13,3% для всех клинически значимых депрессивных синдромов.

Связь между депрессией и ЭД представляется двунаправленной: наличие или обострение одного из этих расстройств может быть причиной, следствием или модифицирующим фактором по отношению к другому. У мужчин с симптомами эректильной дисфункции депрессия может развиваться как реакция на биопсихосоциальный стресс, обычно сопровождающий утрату половой функции.

С целью выявления частоты эректильной дисфункции психогенного генеза и взаимосвязи симптомов депрессии с тяжестью нарушений эрекции у 109 пациентов после трансплантации почки проведено анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Средний балл по подшкале депрессии у пациентов с нормальной эректильной функцией, нарушением эректильной составляющей умеренной и тяжелой степеней находился в пределах нормы и был примерно одинаков: 3,85 ± 2,96; 4,61 ± 3,12 и

4,77 ± 2,88 соответственно. Однако 11 (10,1%) реципиентов почечного трансплантата имели симптомы субклинической депрессии, из них у 8 (72,7%) отмечались нарушения эрекции умеренной степени (6 человек) и тяжелой степени (2 респондента), что позволяет думать о прямом влиянии выраженных симптомов депрессии на состояние эрекции. Средние баллы по подшкале тревоги у пациентов с нормальной эрекцией, умеренной или тяжелой степенью эректильной дисфункции составили 6,36 ± 3,08; 7,71 ± 2,83; 7,18 ± 2,73 соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ выявил значительную распространенность эректильной дисфункции и актуальность улучшения у пациентов на программном диализе и после трансплантации почки.

Симптомы эректильных нарушений у пациентов с хронической почечной недостаточностью появляются в более молодом возрасте, чем в общей популяции.

Отсутствие связи между уровнем гемоглобина, креатинина и тяжелой степенью эректильных нарушений во всех группах подтверждает, что этиология эректильной дисфункции многофакториальна, и чем больше негативных факторов участвуют в развитии недуга, тем он сильнее выражен.

Связь между депрессией и снижением эректильной функции представляется двунаправленной: наличие или обострение одного из этих расстройств может быть причиной, следствием или модифицирующим фактором по отношению к другому расстройству.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Томилаева Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1999–2005 г. // *Нефрология и диализ.* Т. 9. № 1. 2007. С. 72
2. *Руководство по диализу* / ред.: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг / Пер. с англ. Под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. М.: Центр диализа. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003.
3. *Neto A.F., De Freitas Rodrigues M.A., Saraiva Fittipaldi J., Moreira E.* The epidemiology of erectile dysfunction and its correlates in men with chronic renal failure on hemodialysis in Londrina, southern Brazil. *Int J. Impot Res.* 2002. Aug. 14 (Suppl. 2). P. S19–S26.
4. *Rosas S.E., Joffe M., Franklin E., Strom B.L., Kotzker W., Brensinger C., Grossman E., Glasser D.B., Feldman H.I.* Association of decreased quality of life and erectile dysfunction in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2003. Jul. 64 (1). P. 232–238.
5. *William J. Stone, Pauline L. Rabin.* End-Stage Renal Disease. An Integrated approach. Academic Press, INC. 1983. P. 99–109
6. *El-Bahnasawy M.S., El-Assmy A., El-Sawy E., Ali-El Dein B., Shehab El-Dein A.B., Refaie A., El S. Hamma-dy* Critical Evaluation of the Factors Influencing Erectile Function After Renal Transplantation // *J. Impot Res.* 2004. 16 (6). P. 521–526.
7. *Cerqueira J., Moraes M., Glina S.* Erectile dysfunction: prevalence and associated variables in patients with chronic renal failure // *Int J. Impot Res.* 2002. 14. P. 65171.
8. *Diemont W.L. et al.* Sexual dysfunction after renal replacement therapy // *Am. J. Kid Dis.* 2000. Vol. 35. P. 845–851.
9. *Nassir A.* Erectile dysfunction risk factors for patients entering dialysis programme. // *Andrologia.* 2010. Feb. Vol. 42 (1). P. 41–47.
10. *Mumtaz A., Anees M., Barki M.H., Sami W., Hussain S., Nazir M.* Erectile dysfunction in haemodialysis patients // *J. Ayub Med Coll Abbot.* 2009. Apr–Jun. Vol. 21 (2). P. 4–7.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ УРЕТЕРОЦИСТОАНАСТОМОЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Шкодкин С.В.^{1, 2}, Идашкин Ю.Б.¹, Фентисов В.В.²

¹ ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

² Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет»

В статье представлен анализ частоты пузырно-мочеточникового рефлюкса и стриктур уретероцистоанастомоза после трансплантации почки в зависимости от методики его формирования. Приводятся данные распространенности хронического пиелонефрита в этих группах пациентов, а также видовой состав возбудителей. Обосновывается необходимость разработки эффективных способов выполнения уретероцистоанастомоза с целью профилактики данной группы осложнений.

Ключевые слова: уретероцистоанастомоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, стриктура уретероцистоанастомоза, пиелонефрит

URETERO-VESICAL ANASTOMOTIC COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Shkodkin S.V.^{1, 2}, Idashkin Yu.B.¹, Fentisov V.V.²

¹ Saint Ioasaf Belgorod regional clinical hospital

² National Research University «Belgorod state university»

This article presents statistical analysis of vesico-ureteric reflux and uretero-vesical obstruction incidence after kidney transplantation depending on technique mode. In this item prevalence of chronic pyelonephritis and species of causative agent data are analyzed. The necessity of effective methods to accomplish the uretero-vesical anastomosis is suggested.

Key words: uretero-vesical anastomosis, vesico-ureteric reflux, uretero-vesical obstruction, pyelonephritis

ВВЕДЕНИЕ

По данным ряда исследований [1, 2, 4, 13, 20], частота урологических осложнений после аллотрансплантации почки колеблется в пределах 0,5–28,5% случаев. К числу ранних урологических осложнений следует отнести некроз мочеточника трансплантата, несостоятельность уретероцистоанастомоза (УЦА) и стеноз УЦА с развитием инфраренальной анурии [7, 12, 13]. Эти состояния проявляются дисфункцией трансплантата, зачастую не представляют трудностей для диагностики и требуют экстренного дренирующего или реконструктивного вмешательства [3, 7, 9, 15]. Поздние урологические осложнения после аллотрансплантации почки не имеют яркого клинического течения, нежели сосудистые и иммунологические или в сравнении с аналогичной патологией нетрансплантированных почек, что свя-

зано с денервацией трансплантата [3, 7, 9, 12]. Частота развития и тяжесть пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), частичных стриктур УЦА, пиелонефрита и особенно их влияние на функцию трансплантата изучены недостаточно. В литературе нет единого мнения в отношении преимуществ антирефлюксных анастомозов перед анастомозами без антирефлюксной защиты [7, 12, 14], тогда как исследования по данной проблеме показывают, что частота ПМР при различных методиках формирования анастомоза может достигать 79% [1, 3, 7, 9, 13]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, рефлюкс-нефропатия может выступать причиной терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) в 17,1% [11].

Кроме того, использование мочеточниковых и уретральных дренажей в послеоперационном пери-

Статья поступила в редакцию 11.01.11 г.

Контакты: Шкодкин Сергей Владимирович, к. м. н. Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа.
e-mail: shkodkin-s@mail.ru

оде увеличивает риск мочевой нозокомиальной инфекции [5, 6, 8, 17], что на фоне иммуносупрессивной терапии затрудняет элиминацию возбудителя [7, 9, 15] и способствует субклиническому, но прогрессирующему течению пиелонефрита [12, 17, 18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Состояние верхних мочевых путей (ВМП) нами оценено у 35 реципиентов почки, из которых 9 трансплантированы на базе Белгородской областной клинической больницы, остальные 26 находятся под нашим наблюдением после трансплантации в других центрах. Средний возраст пациентов составил $38,7 \pm 7,9$ лет (19–52 г.). Мужчин было 22, (62,9%), женщин – 13 (37,1%). Состояния, приведшие к ТХПН, представлены в табл. 1.

Бездренажный УЦА был выполнен 19 (54,3%) пациентам, внутренний мочеточниковый стент в качестве дренажа использовали в 15 (42,8%) случаях, у одного (2,9%) пациента установили мочеточниковый катетер, выведенный наружу через переднюю стенку мочевого пузыря. Методики анастомозов приведены в табл. 2.

Больных осматривали в сроки от 10 месяцев до 13,5 года после трансплантации, среднее время наблюдения 5,8 года. У всех пациентов при наблюдении исключена инфравезикальная обструкция: объем остаточной мочи составил $4,2 \pm 1,7$ мл, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) $21,4 \pm 3,8$ мл/сек при среднем объеме мочевого пузыря $268 \pm 35,2$ мл. У всех пациентов в периоде исследования не отмечали выраженной дисфункции трансплантата при проведении трехкомпонентной иммуносупрессии (ингибиторы кальциневрина, препараты микофеноловой кислоты и глюкокортикоиды).

В зависимости от вида нарушения уродинамики верхних мочевых путей (ПМР или стриктура УЦА) пациенты были разделены на две подгруппы, в кото-

рых проведено сравнение функционального состояния трансплантата и частоты мочевой инфекции.

Всем пациентам выполнены общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) трансплантата и мочевого пузыря, в том числе для определения пузырно-мочеточникового рефлюкса по методике М.Ф. Трапезниковой [11]. У 10 пациентов верифицированный по УЗИ ПМР подтвержден ретроградной микционной цистоуретрографией. Для исключения ложноположительных результатов при определении пассивного ПМР заполнение мочевого пузыря производили до первого позыва на мочеиспускание при давлении 20 см вод. ст. Активный ПМР определяли во время микции в ортостазе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У одного пациента (2,9%) послеоперационный период осложнился некрозом мочеточника трансплантата, потребовавшим уретеропиелостомии с собственным мочеточником. В сроки 4–6 месяцев после операции развилась стриктура уретеропиелo-анастомоза. У двух пациентов (5,8%) имела место частичная несостоятельность УЦА, купированная надлобковым дренированием мочевого пузыря.

Отсутствие ретенционных изменений со стороны ВМП выявлено у 19 (54,3%) реципиентов почки (I группа). Среднее значение переднезаднего размера лоханки составило $9,3 \pm 4,7$ мм, мочеточника $5,7 \pm 2,2$ мм. Уретерогидронефроз выявлен у 16 (45,7%) пациентов (II группа), при этом признаки ПМР – у 10 (28,6%), а стриктуры УЦА – у шести (17,1%) реципиентов. Данные микционного УЗИ представлены в табл. 3, а переднезадние размеры лоханки – на рис. 1.

Среди 10 пациентов с ПМР у 4 ПМР соответствовал IV стадии, а у 6 – III стадии по балльной системе оценки ПМР, предложенной Международным комитетом по изучению рефлюкса [European Association of Urology 2010]. Хирургическую коррекцию ПМР и стриктур УЦА больным не выполняли.

Таблица 1

Причины ТХПН

№	Причина ТХПН	Число больных	
		абсолютное	относительное, %
1	Хронический гломерулонефрит	26	74,3
2	Хронический пиелонефрит (инфекционно-обструктивная и рефлюкс-нефропатия)	5	14,3
3	Поликистоз почек	1	2,9
4	Сахарный диабет	3	8,5
	Итого	35	100

Таблица 2

Методики формирования уретероцистоанастомозов

№	Методика	Число больных	
		абсолютное	относительное, %
1	Starzl	26	74,3
2	Gregoir-Lich	5	14,3
3	Мебеля–Шумакова	1	2,9
4	Способ неизвестен	3	8,5
	Итого	35	100

Таблица 3

Данные миксионного УЗИ

Этап исследования	Параметр	Больные без дилатации ВМП (n = 19)	Больные с уретерогидронефрозом	
			ПМР (n = 10)	Стриктура УЦА (n = 6)
Пустой мочевой пузырь	Передне-задний размер лоханки, мм	5,8 ± 3,2	12,7 ± 3,6	22,1 ± 4,8
	Диаметр чашечек, мм	0	5,8 ± 1,3	12,3 ± 3,1
	Диаметр мочеточника, мм	2,8 ± 2,4	6,1 ± 1,7	9,8 ± 4,2
Наполненный мочевой пузырь	Объем мочевого пузыря, мл	302 ± 46,7	246 ± 27,4	282 ± 42,4
	Передне-задний размер лоханки, мм	5,95 ± 3,4	18,5 ± 4,9*	25,4 ± 3,9
	Диаметр чашечек, мм	0	9,6 ± 3,1*	13,8 ± 3,5
Во время микции	Передне-задний размер лоханки, мм	4,9 ± 3,1	24,5 ± 3,4*	25,7 ± 4,8
	Диаметр чашечек, мм	0	13,4 ± 2,8*	13,5 ± 4,2
	Диаметр мочеточника, мм	2,9 ± 1,8	9,2 ± 2,5*	9,6 ± 3,8

Примечание. * – различия статистически достоверны (p < 0,05).

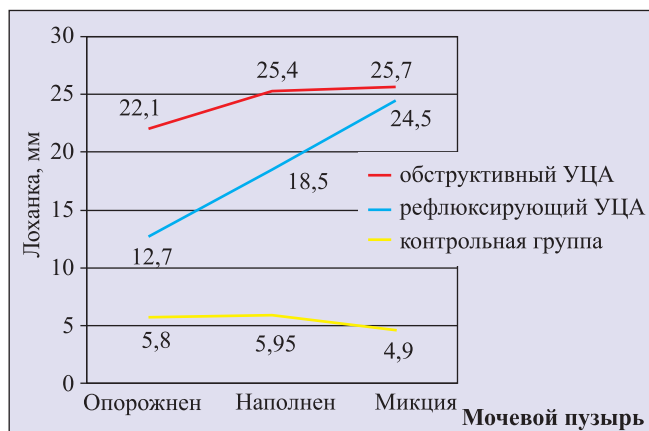


Рис. 1. Переднезадние размеры лоханки, миксионное УЗИ

Таблица 4
Видовой состав возбудителей мочевой инфекции у больных после трансплантации почки

№	Возбудитель	Число больных	
		абсолютное	относительное, %
1	Кишечная палочка	4	11,43
2	Синегнойная палочка	2	5,71
3	Протей	1	2,86
4	Энтеробактер	3	8,57
5	Гемолитический стрептококк	1	2,86
6	Кандида	1	2,86
7	Урокультура отрицательна	23	65,71
8	Итого	35	100

Клиренс эндогенного креатинина в группе без дилатации ВМП составил $94,7 \pm 21,3$ мл/мин, а у больных с дилатацией $107,2 \pm 17,4$ мл/мин ($p > 0,5$). При этом надо учесть меньший возраст трансплантатов в группах с нарушением уродинамики верхних мочевых путей. Так, в группе с ПМР после трансплантации прошло $3,1 \pm 1,3$ года, в группе со стриктурой УЦА – $2,8 \pm 1,6$ года, тогда как средний возраст трансплантата у реципиентов без нарушений уродинамики верхних мочевых путей составил $7,4 \pm 2,2$ года ($p < 0,01$).

Воспалительные изменения в анализах мочи выявлены у 14 (40%) пациентов, у двух из них (5,7%) урокультура была отрицательной. В остальных (34,3%) случаях выделяли главным образом граммотрицательную микрофлору (табл. 4).

Воспалительные изменения мочи превалировали в группе с ПМР и стриктурной УЦА (56,3% пациентов), тогда как в группе без уретерогидронефроза пиурия выявлена у 5 (26,3%) больных ($p < 0,01$). Статистических различий по тяжести воспалительных изменений мочи в подгруппах II группы выявлено не было: пиурия была зарегистрирована у 5 (50%) больных с ПМР и у 4 (66,7%) – со стриктурой УЦА ($p > 0,5$). Резистентность флоры к системным фторхинолонам и защищенным пенициллинам отмечена у 7 (77,8%) пациентов II и у 1 (25%) I группы.

Персистенция бактерий после антибиотикотерапии также превалировала во II группе (62,5%), при этом не было статистически достоверных различий в подгруппах: у 3 (60%) больных с ПМР и у 2 (66,7%) со стриктурой УЦА ($p > 0,5$). Тогда как в I группе достигнута полная элиминация возбудителя ($p < 0,001$).

Таблица 5

Осложнения в связи с методикой УЦА

№	Методика	Количество анастомозов	Число пациентов с ПМР		Число пациентов со стриктурой УЦА	
			абсолютное	относительное, %	абсолютное	относительное, %
1	Starzl	26	9	34,6*	4	15,4
2	Gregoir-Lich	5	0	0	2	40*
3	Мебеля–Шумакова	1	0	0	0	0
4	Способ неизвестен	3	1	33,3	0	0
	Итого	35	10	28,6	6	17,1

Примечание. * – различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Оценка частоты осложнений со стороны УРА в зависимости от методики его формирования отражена в табл. 5.

Более трети анастомозов, сформированных по прямой (без антирефлюксной защиты) методике Starzl рефлюксировали, и хотя в данной группе отмечены и 4 (15,4%) случая стриктур УЦА, различия являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Несмотря на небольшое количество анастомозов, выполненных по антирефлюксной методике Gregoir-Lich, в структуре осложнений статистически достоверно преобладали стриктуры УЦА – 2 (40%) наблюдения ($p < 0,05$). Ввиду малочисленности других групп статистически достоверных данных в отношении частоты осложнений со стороны УЦА не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения уродинамики верхних мочевых путей при трансплантации почки является довольно частой проблемой и в наших наблюдениях составили 54,4%, что выше некоторых данных статистики [1, 9, 11, 13], но сопоставимо с результатами Д.В. Перлина (1998) и Б.И. Харитоновой (2007), углубленно изучавших данную проблему. Причем тяжелые урологические осложнения в виде некроза мочеточника и частичной недостаточности пузырно-мочеточникового соустья были зарегистрированы в 8,7% случаев, а на долю компенсированных стриктур УЦА и ПМР пришлось 45,7%. Как обструкция, так и рефлюкс в трансплантат протекали субклинически. Основной причиной патологии УЦА следует рассматривать способ его выполнения, т. к. частота и виды осложнений со стороны УЦА коррелировали с методикой его формирования. Восстановление адекватной проходимости УЦА, а тем более коррекция ПМР в послеоперационном периоде сопряжены со значительными трудностями: малоинвазивные методы дилатации, рассечения стриктур и стентирования не устраняют патологически измененного участка мочевых путей и поэтому зачастую имеют кратковременный эффект; открытые оперативные

вмешательства вследствие послеоперационного забрюшинного фиброза технически трудновыполнимы, а на фоне иммуносупрессии опасны инфекционными осложнениями.

Мочевая инфекция и воспалительное поражение трансплантированной почки так же протекают без яркой клинической картины, что может быть причиной несвоевременной диагностики данной группы осложнений. Купирование воспалительного процесса и элиминация возбудителя затрудняются при наличии нарушений пассажа мочи по верхним мочевым путям.

Таким образом, наиболее реальным способом профилактики вышеописанных осложнений должен стать способ выполнения УЦА. В литературе отсутствуют многоцентровые исследования в отношении этой проблемы, неопределены показания, сроки и способ дренирования УЦА при трансплантации почки, а анализ исследователей базируется на традициях клиники.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения уродинамики и мочевая инфекция после трансплантации почки отмечены у 57,1% пациентов, причем у 40% из них наблюдались оба этих осложнения.
2. В литературе недооценивается частота поздних урологических осложнений после трансплантации почки.
3. Требуется изучения долгосрочное влияние данной патологии на трансплантат.
4. Необходима разработка эффективных способов профилактики нарушения уродинамики трансплантата, что также позволит снизить частоту пиелонефрита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян С.М., Мойсюк Я.Г., Цветков Д.В. Диагностика и лечение стенозов мочеточника пересаженной почки // Трансплантология и искусственные органы. 1995. № 4. С. 17–27.

2. Гулиев Б.Г. Оперативное лечение больных с протяженными стриктурами мочеточников: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003. 157 с.
3. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Эндоскопическое лечение урологических осложнений трансплантации почки // Эндоскопич. хирургия. 2005. № 2. С. 13–16
4. Комяков Б.К. Хирургия протяженных сужений мочеточников / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев. СПб.: Диалект, 2005. 256 с.
5. Перепанова Т.С. Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции мочевых путей: Дис. ... докт. мед. наук. М. 1996.
6. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция нижних мочевых путей // Экспериментальная и клиническая урология. № 2. 2010.
7. Перлин Д.В. Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика осложнений при трансплантации почки: Дис. ... д. м. н. М. 1998. 479 с.
8. Синякова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дисс. ... докт. мед. наук. М. 2002.
9. Томилина Н.А., Балакирев Э.М. Отдаленные результаты трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 65–75.
10. Трапезникова М.Ф. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у взрослых / М.Ф. Трапезникова, А.П. Морозов // Урология и нефрология. 1984. № 1. С. 9–13.
11. Трапезникова М.Ф. Ультразвуковая диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса / М.Ф. Трапезникова, С.Б. Уренков, А.Б. Соболевский и др. // Урология и нефрология. 1995. № 3. С. 24–28.
12. Харитонов Б.И. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс при аллотрансплантации почки: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 111 с.
13. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и др. Трансплантация почки // Трансплантология. Руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. С. 194–196.
14. Goodman W.G., Danovitch G.M. Options for Patients wit End-Stage Renal Disease / Handbook of Kidney Transplantation. Tokio, 2001. P. 1–16.
15. Alfani D., Pretagostoni R., Rossi M. et al. Living-unrelated kidney transplantation: a 12-year single-center experience. Transplant. Proc. 1997. Vol. 29. P. 191–194.
16. Campice M., Tarantino A., Villa M. et al. Living donor transplant in the cyclosporine era. A single center experience. Abstr. of the 3-rd Oslo Symposium on Living Donor Renal Transplantation. Oslo 2001.
17. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economics costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5–13.
18. Gales A.C., Jones R.N., Gordon K.A. et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract pathogens in hospitalized patints in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveilance programe (1998) // J. Antimicrob. Chemoter. 2000. Vol. 45. № 2. P. 295–303.
19. Maki D.G., Tambyah P.A. Engineering out the risk of infection with urinary catheters // Emerg. Infect. Dis. 2000. Vol. 7. P. 1–6.
20. Walters H., Brockman J., Heidenreich S. et al. Living donor renal transplantation – a single center experience with 50 patients. Abstr. of the 3 rd Oslo Symposium on Living Donor Renal Transplantation Oslo, 2001.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА НОВОРОЖДЕННЫХ КРОЛИКОВ КАК ИСТОЧНИК ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК

Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденов В.А., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Поджелудочная железа новорожденных кроликов была использована в качестве источника получения протоковых клеток. Эти клетки, обладая свойствами прогениторных, сохраняют способность к дифференцировке *in vivo* и *in vitro* и могут служить дополнительным альтернативным источником островковых клеток для трансплантации больным сахарным диабетом. Наш метод основан на культивировании микрофрагментов панкреатической ткани без предварительного выделения островков и отдельных протоков. В стандартных условиях путем подбора режима культивирования удалось получить стабильное формирование монослоя протокового эпителия, клетки которого активно экспрессировали специфический маркер цитокератин 19.

Ключевые слова: поджелудочная железа, культивирование, монослой протокового эпителия

THE PANCREAS OF NEWBORN RABBITS AS A SOURCE OF PROGENITOR CELLS

Kirsanova L.A., Baranova N.V., Skaletsky N.N., Zaidenov V.A., Bubentsova G.N., Pushkova I.A.
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The newborn rabbit pancreas was used as a source of ductal epithelial cells. Our approach includes the cultivation of pancreatic tissue microfragments without preliminary islet and duct isolation. Under ordinary conditions we found the epithelial pancreatic cell monolayer. The cultivated monolayer cells were shown by immunofluorescence to express special ductal cytokeratin 19 and were insulin- and glucagon-negative for 7–15 days.

Key words: rabbit pancreas, ductal cell monolayer, progenitor cells

Наиболее перспективным направлением в обеспечении оптимального глюкозного метаболизма у больных сахарным диабетом 1-го типа становится в последние годы аллотрансплантация островков поджелудочной железы, которая во многих случаях способна привести к длительной инсулинонезависимости реципиентов [14]. Однако ежегодно удается выполнить лишь несколько десятков таких операций, так как островки для трансплантации получают из крайне ограниченного источника – поджелудочной железы трупных доноров [5, 6, 8]. Одним из возможных альтернативных источников островков (островковых клеток) могут служить прогениторные клетки, изначально содержащиеся в донорской

поджелудочной железе. Эти клетки способны пролиферировать и в определенных условиях дифференцироваться с образованием островковых клеток [2, 6, 8, 13]. Известно, что у человека и животных в эмбриональном периоде источником всех клеточных типов паренхимы поджелудочной железы является эпителий примитивных трубочек [10, 11]. В постнатальном периоде как у новорожденных, так и у взрослых особей, прогениторные клетки, являющиеся предшественниками панкреатических паренхиматозных клеток, обнаруживаются в эпителиальной выстилке мелких выводных протоков [2, 5, 13]. Достоверно визуализировать этот клеточный тип удастся с помощью иммуногистохимических мето-

Статья поступила в редакцию 25.11.10 г.

Контакты: Зайденов Владимир Анатольевич, старший научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии.
Тел. 8-906-760-50-18, e-mail: zaidenov@gmail.com

дов, в частности, по экспрессии антигена цитокератина 19 (у крыс – цитокератина 20), являющегося маркером протокового эпителия [1, 2, 5, 7, 13].

Потенциальная способность протокового эпителия к дифференцировке в условиях *in vitro* и *in vivo* описана при изучении панкреатической ткани человека и некоторых видов животных – мыши, крысы, морской свинки, собаки, овцы, быка [4, 6, 8, 9, 15]. Наше внимание было сосредоточено на возможности получения клеток протокового эпителия с помощью культивирования ткани поджелудочной железы новорожденных кроликов. Обладая прогениторными свойствами, полученные клетки могут дифференцироваться (как *in vitro*, так и *in vivo*) в островковые клетки и использоваться в качестве дополнительного трансплантационного материала при лечении сахарного диабета

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поджелудочную железу ($n = 40$) новорожденных кроликов 1–2-дневного возраста (средняя масса железы – 12,5 мг) обрабатывали, используя оригинальную методику [3], адаптированную к особенностям гистологической структуры органа на данном этапе онтогенеза и с некоторыми модификациями, продиктованными задачами исследования. Полученные микрофрагменты панкреатической ткани помещали в культуральные флаконы (фирма Corning-Costar), в которые вносили соответствующие объемы ростовой среды (среда 199, эмбриональная сыворотка крупного рогатого скота) с антибиотиками (гентамицин, 40 мкг/мл). Часть материала, используемого в дальнейшем для иммунофлуоресцентного изучения, засеивали в чашки Петри. Культивирование проводили в стандартных условиях при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Смену культуральной среды осуществляли через каждые 3–4 дня. Концентрацию сыворотки в ростовой среде изменяли согласно следующей схеме: 1–7-е сутки инкубации – 3,5%; 7–10-е сутки – 2% и 10–15-е сутки – 0%.

На определенных сроках инкубации (10, 15 дней) материал фиксировали для последующего морфологического и иммунофлуоресцентного изучения. Количественную оценку полученных культур проводили, подсчитывая окрашенные гематоксилином клетки монослоя, полученного из 18 желез, в трех культуральных флаконах в инвертированном микроскопе «Биолам П2-1» с объективом $\times 20$ (увеличение $\times 200$). Обработку данных проводили с вычислением *t*-критерия Стьюдента.

Иммунофлуоресцентное исследование проводили с помощью люминесцентного микроскопа «Nikon eclipse 50i», оснащенного цифровой фотокамерой. Для выявления цитокератина 18 и цитокератина 19 культуры фиксировали охлажденным до –20 °С метанолом в течение 10 минут. Для определения инсулина и глюкагона использовали фиксацию 5%-ным формалином в течение 20 минут при комнатной температуре. Цитокератин 18 в клетках определяли прямым методом, используя моноклональные антитела, меченные FITC (anti-cytokeratin peptide-18, Sigma). Цитокератин 19, инсулин и глюкагон выявляли непрямым методом, используя соответствующие моноклональные антитела: anti-cytokeratin-19 (Novocastra), anti-insulin (Sigma) и anti-glucagon (Sigma). В качестве вторых антител использовали моноклональные антимышьи антитела, меченные FITC (Sigma).

Результаты и обсуждение

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате использованного нами методического подхода панкреатическая ткань была диссоциирована на микрофрагменты размерами не более 500 мкм. После помещения в ростовую среду около 2/3 полученных панкреатических микрофрагментов оседало на дно культуральных флаконов, тогда как меньшая часть оставалась во взвешенном состоянии и при смене культуральной среды удалялась. Прижизненное наблюдение исследуемых культур в инвертированном микроскопе показало, что на 7-е сутки инкубации вокруг многочисленных эксплантатов появлялась однослойная зона роста, представленная клетками со светлой цитоплазмой и округлой формы ядрами, содержащими 1–2 ядрышка. В последующие дни экспансивный рост приводил к формированию монослоя с четкой демаркационной линией и практически без периферической контаминации фибробластоподобными клетками (рис.1). Расширение зоны роста наблюдалось до 10–12 суток культивирования,

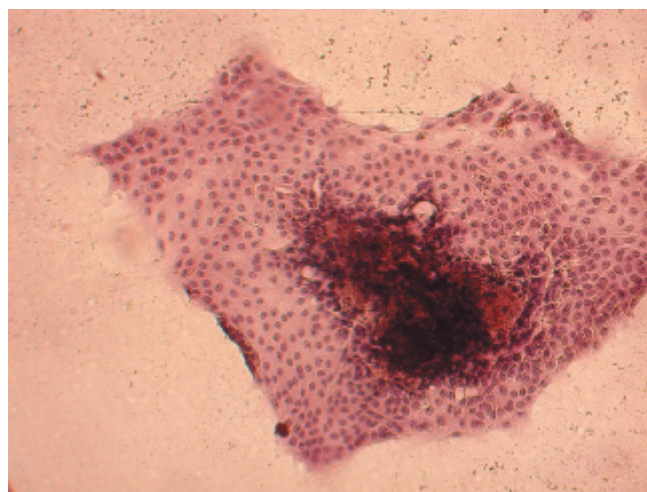


Рис. 1. 10-дневная культура клеток, полученная из поджелудочной железы новорожденных кроликов (гематоксилин, $\times 200$)

после чего происходила стабилизация размеров монослоя, и количество клеток, его формирующих, существенно не менялось. Мы наблюдали зоны роста, численность клеток в которых значительно варьировалась – от 10–20 до нескольких сотен. Такую вариабельность можно объяснить как различиями в исходных размерах эксплантатов (в отдельных случаях слиянием 2–3 очагов прикрепления), так и изначальной массой пролиферирующих клеток в их составе.

Количественная оценка 15-дневных культур, полученных из 18 поджелудочных желез новорожденных кроликов, была проведена путем подсчета зон роста и определения числа клеток, их составляющих (табл. 1). Расчеты показали, что из одной поджелудочной железы новорожденного кролика может быть получено в среднем 5603 ± 13 эпителиальных клеток, формирующих монослой.

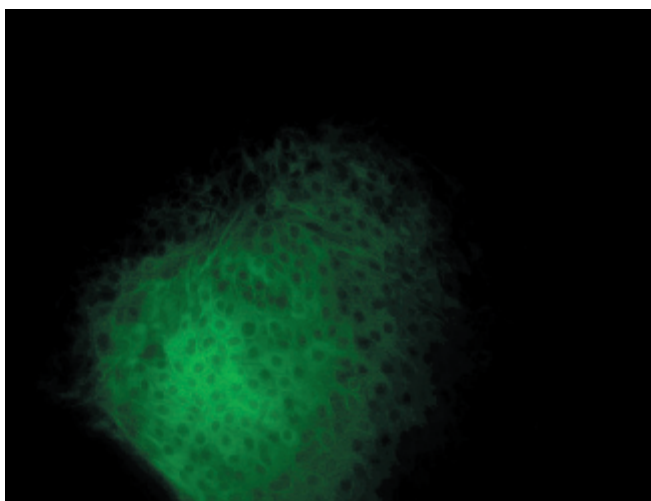


Рис. 2. Культура клеток, полученная из поджелудочной железы новорожденных кроликов. Окрашивание антителами к цитокератину 18. Метод прямой иммунофлуоресценции, $\times 200$

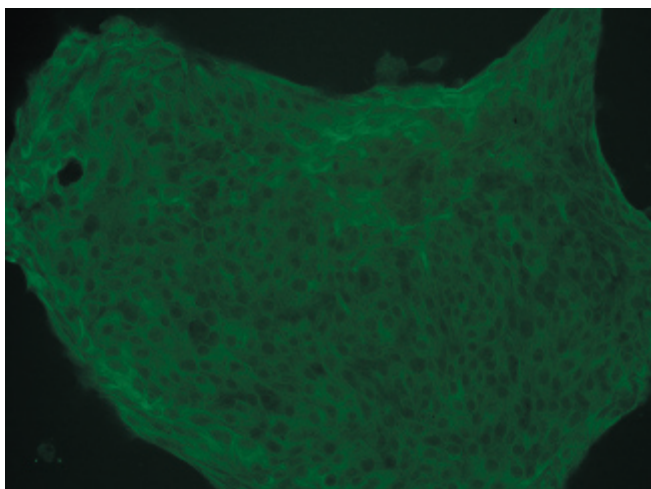


Рис. 3. Монослой, 10 суток инкубации. Экспрессия цитокератина 19. Метод непрямой иммунофлуоресценции, $\times 200$

Иммуногистохимическое исследование культур на 10-е сутки инкубации показало, что подавляющее большинство клеток, формирующих монослой (свыше 90%), интенсивно окрашивалось антителами к цитокератину 18, что характерно для эпителия энтодермального происхождения (рис. 2). Кроме того, эти клетки активно экспрессировали специфический маркер протокового эпителия – цитокератин 19 (рис. 3). При этом в клетках наблюдалось тонкофибрилярное иммунофлуоресцентное свечение (рис. 4). Окрашивание антителами к инсулину не выявляло иммунопозитивных клеток в монослое. Реакция клеток на антитела к глюкагону была негативной.

Таким образом, на основании полученных данных мы определили, что основным клеточным типом, формирующим монослой, является панкреатический протоковый эпителий.

Таблица 1

Определение количества прогениторных клеток, полученных из поджелудочной железы 18 новорожденных кроликов

Параметры	Малые зоны (<600 кл.)	Средние зоны (200–600 кл.)	Большие зоны (>600 кл.)	Σ
Количество зон роста, ед.	79	114	54	247
Количество клеток в зонах, ед.	7387	41867	51599	100853
Среднее количество клеток в 1 зоне роста, ед.	$93,51 \pm 7,75$	$367,25 \pm 13,11$	$955,54 \pm 54,19$	$408,31 \pm 13,34$

Примечание. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходными значениями.

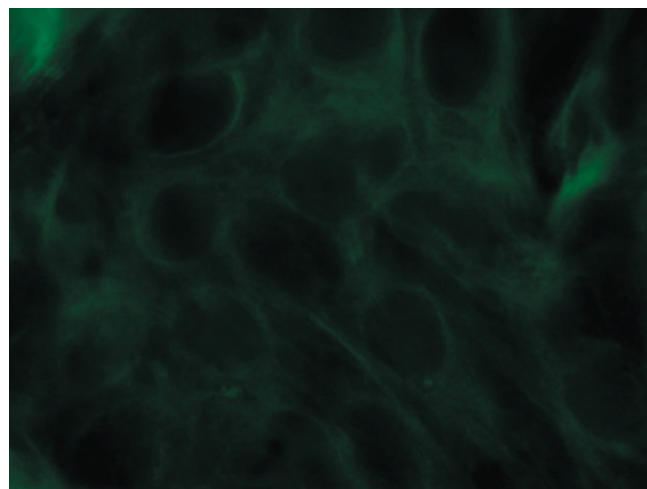


Рис. 4. Окрашивание антителами к цитокератину 19, $\times 1000$

В течение всего срока наблюдения (до 15 суток) в монослое сохранялись специфические антигенные характеристики клеток, что подтверждалось стабильностью специфического для цитокератинов флуоресцентного свечения (рис. 5), и негативная реакция клеток на антитела к инсулину и глюкагону.

Отсутствие видимой дифференцировки прогениторных клеток (эпителий панкреатических протоков) в более зрелые клеточные формы, возможно, объясняется тем, что культивирование проводилось в стандартных условиях без использования специфических факторов роста и дифференцировки (exendin 4, INGAP-PP, EGF) и специальной подложки (Matrigel, миллипоровая мембрана, коллаген I, IV типа и т. п.), факторов, которые модулируют рост дуктального эпителия *in vitro* и, по мнению ряда авторов [4, 5, 9, 12, 13, 15], способствуют островковому неогенезу.

Обычно для получения протокового эпителия проводится культивирование предварительно выделенных из поджелудочной железы фрагментов протоков или же используется переваренная панкреатическая ткань, оставшаяся после выделения островков Лангерганса [5, 6, 9, 13, 15]. Особенности гистологической структуры поджелудочной железы новорожденного кролика определяют нецелесообразность попыток изоляции островков или выделения отдельных протоков [3]. Путем подбора режима культивирования микрофрагментов панкреатической ткани нам удалось получить стабильное формирование монослоя протокового эпителия. Возможно, этому благоприятствовал тот факт, что ткань неонатальной поджелудочной железы обладает определенными преимуществами по сравнению с железой взрослых особей, а именно – большей устойчивостью к ишемии и более высокой пролиферативной активностью [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные культуры, состоящие из прогениторных клеток поджелудочной железы, могут быть использованы в качестве модели для изучения панкреатического протокового эпителия как предшественника различных видов островковых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической морфологии. М., 2000. С. 11.
2. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Роль полипотентных клеток в развитии опухолей поджелудочной железы // Архив патологии. 2006. Т. 68. № 2. С. 51–56.
3. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Блюмкин В.Н. Получение культур островковых клеток из поджелудочной железы и их трансплантация // Проблемы трансплантологии и искусственных органов. М., 1994. С. 73–80.

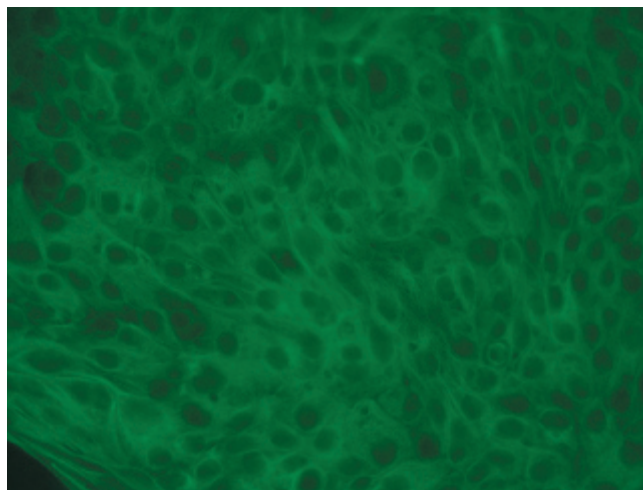


Рис. 5. 15-сут. культура протокового эпителия. Окрашивание антителами к цитокератину19, ×400

4. *Bhattacharyya E., Panchal A., Wilkins T.J. et al.* Insulin, transforming growth factors, and substrates modulate growth of guinea pig pancreatic duct cells in vitro // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 109, № 3. P. 944–952.
5. *Bonner-Weir S., Tanega M., Weir G.S. et al.* In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97, № 14. P. 7999–8004.
6. *Bonner-Weir S., Sharma A.* Are the pancreatic progenitor cells from which new islets form after birth? // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 2, № 5. P. 240–241.
7. *Bouwens L.* Cytokeratins and differentiation in the pancreas // *J. Pathol.* 1998. Vol. 184, № 3. P. 234–239.
8. *Cole L., Anderson M., Antin P.B. et al.* One process for pancreatic beta-cell coalescence into islets involves an epithelial-mesenchymal transition // *J. Endocrinol.* 2009. Vol. 203, № 1. P. 19–31.
9. *Cotton C.U., al-Nakkash L.* Isolation and culture of bovine pancreatic duct epithelial cells // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 272, № 6 (Pt. 1) P. 1328–1337.
10. *Gittes G.K.* Developmental biology of pancreas: comprehensive review // *Dev. Biol.* 2009. Vol. 326, № 1. P. 4–35.
11. *Hick A.-Ch., van Eyll J.M., Cordi S. et al.* Mechanism of primitive duct formation in the pancreas and submandibular glands: a role for SDF-1 // *BMC Dev. Biol.* 2009. Vol. 14, № 9. P. 66.
12. *Hyder A., Laue Ch. and Schrezenmeir J.* Variable responses of islet cells of different ages and species to hypoxia // *Transplant.Proc.* 1998. Vol. 30, № 2. P. 578–580.
13. *Li J., Wang Y., Yu X. et al.* Islet neogenesis-associated protein-related pentadecapeptide enhances the differentiation of islet-like clusters from human pancreatic duct cells // *Peptides*. 2009. Vol. 30, № 12. P. 2242–2249.
14. *Shapiro A.M.J., Ricordi C., Hering B.J. et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // *N. Eng. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 13. P. 1318–1330.
15. *Zhang M., Schleicher R.L., Fink A.S. et al.* Growth and function of isolated canine pancreatic ductal cells // *Pancreas*. 2000. Vol. 20, № 1. P. 67–76.

ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ. ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ОТТОРЖЕНИЕ ИЛИ МИОКАРДИТ?

Остроумов Е.Н.¹, Котина Е.Д.², Саитгареев Р.Ш.¹, Шумаков Д.В.¹, Казаков Э.Н.¹, Попцов В.Н.¹, Полоцкая Т.М.¹, Кормер А.Я.¹, Захаревич В.М.¹, Ильинский И.М.¹, Можейко Н.П.¹, Рябоштанова Е.И.¹, Белецкая Л.В.¹, Куприянова А.Г.¹, Войлокова Р.Я.¹, Пестрецова Т.В.¹, Миронов С.В.¹, Ермоленко А.Е.¹

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Дифференцирование причин правожелудочковой недостаточности пересаженного сердца должно быть комплексным. Мужчина 28 лет с дилатационной кардиомиопатией был подвергнут ортотопической трансплантации сердца. После трансплантации развилась прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Биопсия (в количестве 5) не выявила признаков отторжения миокарда. Только при gated SPECT были отмечены признаки воспаления в боковой стенке ПЖ. Правожелудочковая недостаточность нарастала, и спустя 6 месяцев больному успешно была выполнена ретрансплантация сердца. Вирусологическое исследование выявило наличие вируса Эпштейна–Барр в миокарде. Иммуногистохимические исследования эксплантационного сердца исключили лимфопролиферативное заболевание. Заключительный диагноз – миокардит.

Ключевые слова: трансплантация сердца, правожелудочковая недостаточность, миокардит, перфузионная томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ

TRANSPLANTED HEART. RIGHT VENTRICULAR FAILURE, REJECTION OR MYOCARDITIS?

Ostroumov E.N.¹, Kotina E.D.², Saitgareev R.Sh.¹, Shumakov D.V.¹, Kazakov E.N.¹, Poptsov V.N.¹, Polotskaya T.M.¹, Kormer A.Y.¹, Zakharevich V.M.¹, Ilinsky I.M.¹, Mojeiko N.P.¹, Ryaboshtanova E.I.¹, Beletskaya L.V.¹, Kupriyanova A.G.¹, Voilokova R.Y.¹, Pestretsova T.V.¹, Mironov S.V.¹, Ermolenko A.E.¹

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

The differentiation of the cases of the right ventricular failure in transplanted heart should be complex and challenging. The 28-year old man with dilated cardiomyopathy underwent orthotopic heart transplantation. After transplantation developed right ventricular failure. The biopsy (n = 5) didn't reveal any signs of myocardial rejection. There were noted some signs of inflammation in lateral right ventricular wall only by gated SPECT. The right ventricular failure increased and 6 months later there was successfully performed the heart retransplantation on the patient. The virusological study revealed the Epstein–Barr virus in myocardium. The explanted heart research excluded lymphoproliferative disease by immunogystochemical tests. The final diagnosis is myocarditis.

Key words: cardiac transplantation, right ventricular failure, myocarditis, gated SPECT

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Остроумов Евгений Николаевич, д. м. н., профессор лаборатории радиоизотопной диагностики ФГУ «ФНЦТНО им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-903-182-62-16, e-mail: oenmagadan@yandex.ru

Несмотря на успехи, достигнутые при пересадке сердца, острая недостаточность правого желудочка (ОНПЖ) трансплантата остается грозным осложнением. В раннем послеоперационном периоде это осложнение встречается у 20% пациентов [1, 2, 3]. Причинами развития ОНПЖ являются легочная гипертензия и патология самого миокарда. Дифференциальная диагностика причин развития ОНПЖ является одной из актуальных задач после трансплантации сердца. Вашему вниманию представляем такое наблюдение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

15 января 2010 года больному Л. 27 лет выполнена ортотопическая трансплантация сердца. Предтрансплантационный диагноз: дилатационная кардиомиопатия (ДКМП); относительная недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов сердца; НК 2Б. ФК 3–4 по NYHA; легочная гипертензия (ЛСС – 10 ед. Вуда, при пробе с оксидом азота уменьшение до 5 ед. Вуда), статус 1Б по UNOS; гепатомегалия; нефроптоз справа.

В послеоперационном периоде развилась острая недостаточность ПЖ, что явилось показанием для подключения обхода правого желудочка, который был отключен через сутки в связи со стабилизацией функции пересаженного сердца.

На 12-е сутки после пересадки сердца выявлена недостаточность трехстворчатого клапана 2-й степени.

27 января 2010 года выполнены ушивание овального окна и пластика трехстворчатого клапана по Бойду.

Однако, несмотря на выполненную операцию, сохранялась правожелудочковая недостаточность (гидроторакс, асцит, отеки, необходимость в использовании инотропных препаратов для поддержания адекватного сердечного выброса). В связи с развитием почечной недостаточности застойного генеза проводили ультрафильтрацию с последующим переходом на программный гемодиализ.

Сцинтиграфия миокарда (методика описана ранее [12]) от 21.02.2010: визуализируется миокард ЛЖ с равномерным распределением перфузии и гипокинезом МЖП. Внутрижелудочковая асинхрония в пределах нормы. Значительное замедление изгнания из ЛЖ. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. ФВ ЛЖ 74%. Свободная стенка ПЖ гипертрофирована (гипертрофирована?). Внутрижелудочковая патологическая асинхрония ПЖ. Выраженная диастолическая дисфункция ПЖ. ФВ ПЖ 34%.

Центральная гемодинамика 24.03.10 (на фоне добутрекса 3,6 мкг/кг/мин): АД 155/100; ЧСС 81 в мин; ДПП 17 мм рт. ст.; ДЛА 55/34/22; ДЗЛК 23 мм рт. ст.; СВ 4,3 л/мин; СИ 2,3 л/м²/мин; ТПП

11 мм рт. ст.; ОЛСС 2,6 ед. Вуда. Методом термомодифицированной флоуметрии правых отделов сердца оценивали объемы и ФВ ПЖ. КДО ПЖ = 93 мл. ФВ ПЖ = 26%.

ЭКГ от 12.04.10: ритм синусовый, ЧСС 102 в мин. Неполная блокада ПНПГ от 17.05.10: ритм синусовый, ЧСС 96 в мин. PQ – 0,08 мсек, QRS – 0,11 мсек, QT – 0,38 мсек.

ЭХО-КГ от 12.04.10: АО 3,0 см; ЛП 4,1 см; ПЖ 2,9 см; МЖП 1,15 см; ЗСТ 1,1 см; ЛЖ по Тейхольц: КДР 4,2 см; КДО 79 мл; КСР 2,9 мл; КСО 31 мл; УО 48 мл; ФИ 61%, нормокинез стенок ЛЖ, дискинез МЖП. Клапанный аппарат: АК-створки – б/о. МК – б/о, регургитация в ЛП 0–1 ст. ТК – б/о, регургитация в ПП 0–1 ст. Рсист. ЛА – 35 мм рт. ст. Жидкость в плевральных полостях, около 500 мл. От 17.05.10: АО 2,8 см; ЛП 4,2 см; ПЖ 2,6 см; МЖП 1 см; ЗСТ 1,1 см. ЛЖ по Тейхольц: КДР 4,1 см; КДО 72 мл; КСР 2,6 см; КСО 25 мл; УО 47 мл; ФИ 65%, нормокинез стенок ЛЖ. Клапанный аппарат: АК-створки – б/о. МК – б/о, регургитация в ЛП 0–1 ст. ТК – б/о, регургитация в ПП 0–1 ст.

В шести эндомиокардиальных биоптатах, полученных по протоколу, диагностирована только легкая степень острого клеточного отторжения. Признаков острого гуморального отторжения ни в одном случае выявлено не было.

Уже через 2 месяца после трансплантации сердца – увеличение перфузии (гиперемия) и увеличение толщины боковой стенки ПЖ без увеличения его полости, региональная асинхрония миокарда в этой же области могли быть признаками воспаления.

Учитывая выраженную сердечную недостаточность, а также неэффективность консервативной терапии, принято решение о ретрансплантации сердца, которая была успешно выполнена 3 июня 2010 года.

После ретрансплантации сердца было проведено детальное морфологическое исследование эксплантационного первичного трансплантата. Установлено, что масса желудочков сердца 245 г, размеры 10 × 11 × 4 см. Коронарные артерии широкие, чистые, проходимы на всем протяжении, небольшие пристеночные бляшки в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Периметр правого желудочка 11,5 см, толщина миокарда – 0,4 см. Периметр левого желудочка 13,5 см, толщина миокарда 1,1 см. В створках МК обнаружены небольшие фиброзные утолщения в месте отхождения хорд. Миокард – дряблой консистенции, темно-коричневого цвета, без видимых очаговых изменений.

При гистологическом исследовании в эпикарде, миокарде и частично в эндокарде были выявлены массивные периваскулярные скопления лимфоидных клеток с примесью бластных форм. Наиболее крупные густые воспалительные инфильтраты,

состоящие из лимфоцитов, лимфобластов, плазматических клеток и многоядерных макрофагов, были найдены в эпикарде. В зонах воспаления отмечена реакция эндотелия микрососудов (рис. 1). В миокарде воспаление локализовалось, в основном, в интерстиции и не распространялось на кардиомиоциты, но наблюдалась значительная белковая дистрофия миоцитов (рис. 2). Кроме того, в миокарде были найдены множественные васкулиты на микроциркуляторном уровне (рис. 3). Воспалительная инфильтрация в артериях мышечного типа, даже в зонах интенсивной инфильтрации, отсутствовала (рис. 4), но имели место флебиты (рис. 5). Выраженная воспалительная инфильтрация отмечалась также в участках очагового склероза и липоматоза миокарда. Здесь же особенно много встречалось многоядерных макрофагов (рис. 6). В эндокарде на большем протяжении воспаление отсутствовало, только местами отмечено распространение

воспалительных клеток с миокарда на эндокард (рис. 7). Встал вопрос о дифференциальной диагностике между лимфопролиферативным заболеванием и миокардитом. Однако после консультации препаратов в Гематологическом научном центре РАМН диагноз лимфомы был снят. (При иммуногистохимическом исследовании в сердце выявляется массивная инфильтрация лимфоидными клетками, большая часть которых $CD3+$, $CD43+$, $CD5+$, среди них есть $CD4+$ и $CD8+$ с преобладанием последних. Все они $CD10-$. В меньшем количестве выявляются $CD20+$ и $CD79a+$ В-лимфоидные клетки, они $CD5-$, $CD23-$, $CD10-$. Среди них есть $carra+$ и $lambda+$. Рассеяны $CD38+$ плазматические клетки. Заключение: выявленные в сердце изменения больше укладываются в картину реакции «трансплантат против хозяина». Изменений, характерных для лимфопролиферативного заболевания, не найдено. 07.07.2010 г. И.Б. Капланская.)

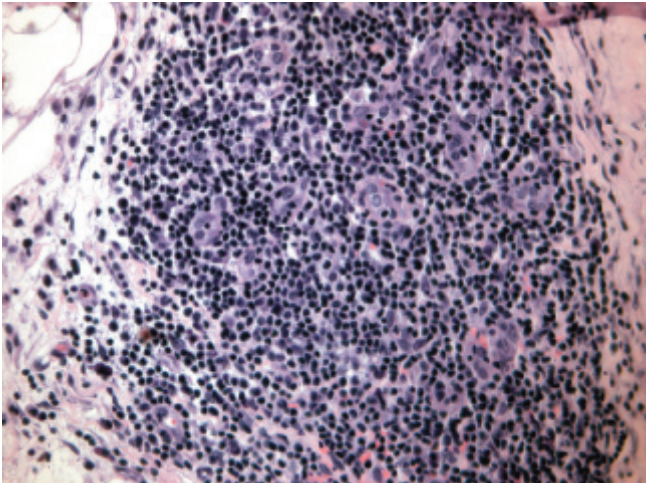


Рис. 1. Эндотелиоз микрососудов в зонах воспаления эпикарда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

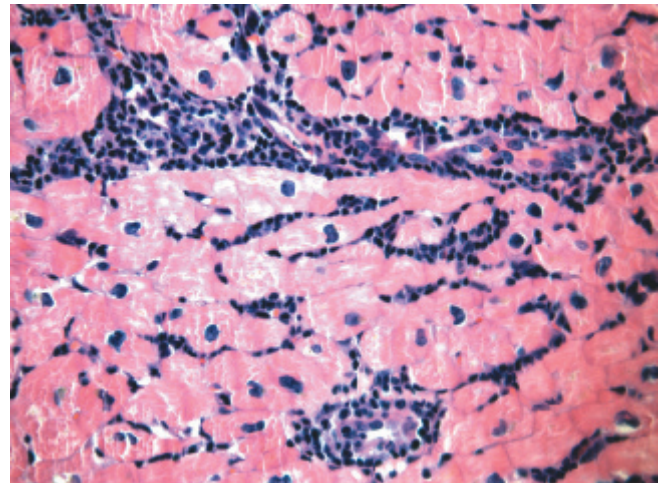


Рис. 3. Воспаление стенки микрососудов миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

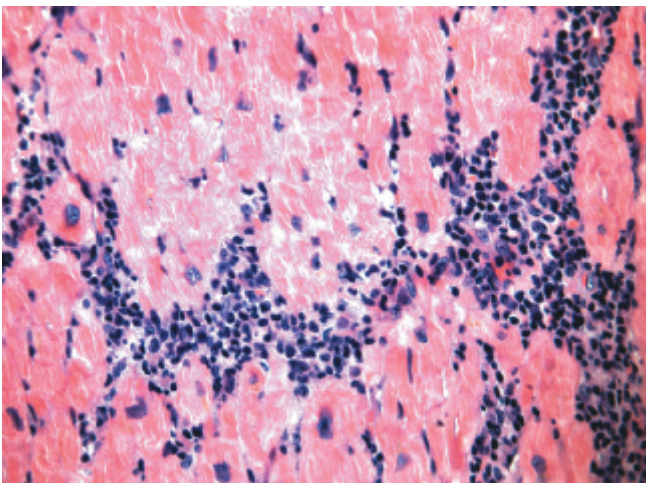


Рис. 2. Интерстициальное воспаление миокарда и белковая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

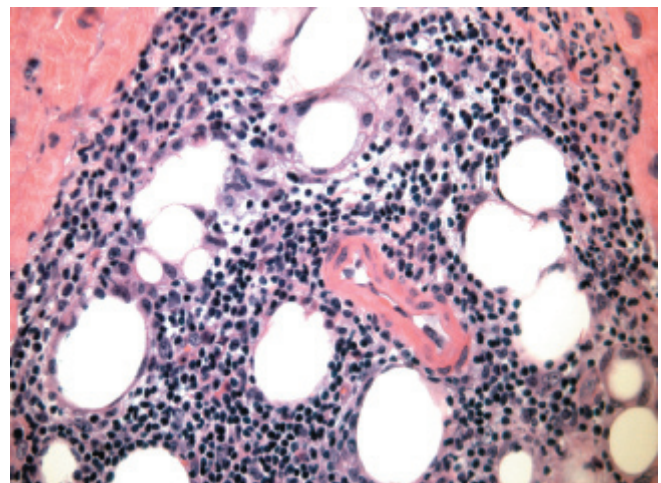


Рис. 4. Интактная артерия мышечного типа в зоне интенсивной воспалительной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

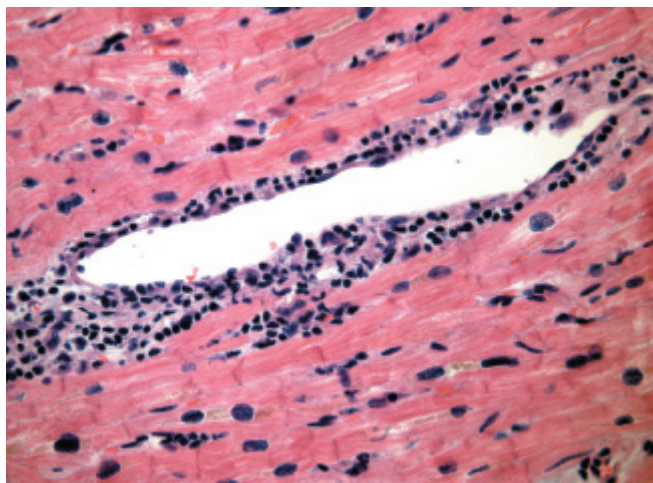


Рис. 5. Воспаление стенки вены миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

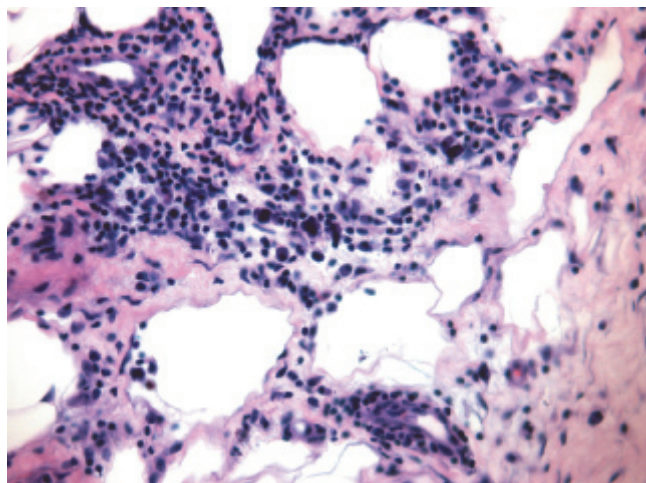


Рис. 6. Многоядерные макрофаги в воспалительном инфильтрате миокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Окончательный гистологический диагноз: хронический интерстициальный миокардит трансплантированного сердца.

Этот диагноз не противоречит результатам иммуногистохимических исследований миокарда пяти эндомикардиальных биоптатов, проведенных в патолого-анатомическом отделении ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», руководитель – профессор И.М. Ильинский. В биоптатах отсутствовали признаки гуморального типа острого отторжения – фиксация C4d компонента комплемента была выявлена только в стенке артерий, но отсутствовала в сосудах капиллярного типа. Результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявившие наличие вируса Эпштейна–Барр (Э–Б) как в периферической крови, так и в миокарде, дают основание предположить вирусную этиологию миокардита (табл.).

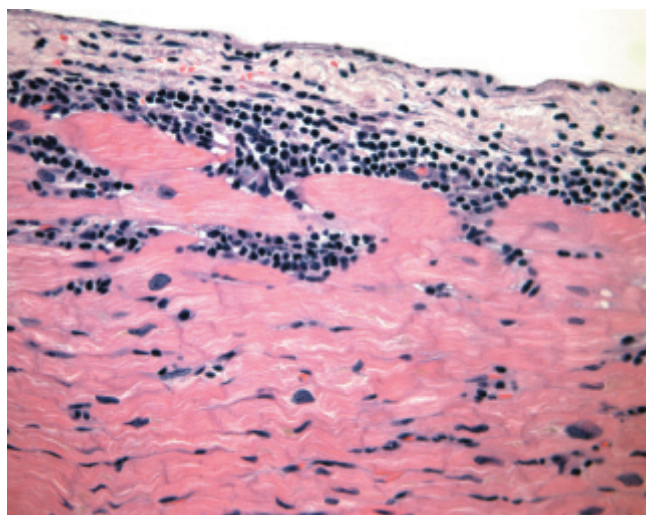


Рис. 7. Парциальное воспаление эндокарда. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Таблица

Определение ДНК-содержащих вирусов методом ПЦР в миокарде и плазме периферической крови

Результаты томосцинтиграфии	Миокард			Кровь		
	Дата ПЦР	ЦМВ	Э–Б	Дата ПЦР	ЦМВ	Э–Б
15.02.2010	04.02.2010	–	+	09.02.2010	+	–
	03.03.2010	–	+	01.03.2010	–	+
				09.03.2010	–	–
25.03.2010	25.03.2010	–	+	22.03.2010	–	+
				05.04.2010	–	–
				13.04.2010	–	–
11.05.2010	11.05.2010	–	+	11.05.2010	–	–
				03.06.2010	–	+
17.06.2010 (в уже ретрансплан- тированном сердце)	15.06.2010	–	–	15.06.2010	+	+
				28.06.2010	+	+

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; Э–Б – вирус Эпштейна–Барр.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном наблюдении у пациента в течение первого полугодия после трансплантации сердца имела место правожелудочковая сердечная недостаточность при отсутствии признаков клеточного и гуморального острого отторжения трансплантата. Превалировала правожелудочковая недостаточность, резистивная к терапии.

Какова же причина этого состояния? Учитывая результаты морфологического исследования удаленных желудочков аллотрансплантированного сердца, очень кратко можно заключить:

1) никаких анатомических (макроскопическое исследование препарата) предпосылок правожелудочковой недостаточности не было;

2) воспалительный характер нарушений функции миокарда, и прежде всего правого желудочка, который предполагали по результатам сцинтиграфии миокарда, подтвержден результатами морфологического исследования;

3) очевидно, результаты морфологического исследования не соответствовали результатам биопсий (6 исследований), что говорит о недостатках последних;

4) даже после морфологического исследования изъятых сердца окончательный диагноз миокардита оказался непростым, потребовавшим дифференциальной диагностики между лимфомой и миокардитом.

О способности вируса Э–Б провоцировать лимфопролиферативные заболевания в пересаженных органах известно уже не первое десятилетие [4, 5]. Также давно известна способность вируса Э–Б вызывать миокардиты [6]. Миокардиты, вызванные вирусом Э–Б, могут протекать как хронически [7], так и остро, вплоть до летального исхода [8].

Миокардит, который клинически манифестировался правожелудочковой недостаточностью и был локализован только в правом желудочке, также был описан в литературе [9], но касался не трансплантированного, а собственного сердца. В нашем же случае наблюдался миокардит не собственного, а трансплантированного сердца, и поражал не только правый, но и левый желудочек. В последнем был более выражен воспалительный процесс. Диагноз поставлен на материале исследований эксплантированных желудочков при ретрансплантации сердца.

Сам факт слабой чувствительности биопсии при миокардитах и диагностике отторжения миокарда известен [10, 11]. Недавно и мы опубликовали статью, посвященную биопсия-негативному отторжению трансплантированного сердца [12]

Каким же образом неинвазивному методу визуализации миокарда удалось в значительной степени «предугадать» окончательный диагноз миокардита? Если мы обратимся к результатам радиоизотопно-

го исследования, то оказывается, что увеличение перфузии и патологическая асинхрония свободной боковой стенки ПЖ без увеличения его размеров была отмечена еще при первом исследовании пересаженного сердца (рис. 8). Такие изменения нельзя было объяснить ни незначительным повышением давления в системе легочной циркуляции (размеры полости ПЖ не увеличились), ни морфологическими изменениями в стенке самого ПЖ. Топографическое совпадение зон высокой перфузии и нарушенной функции в виде локальной асинхронии можно

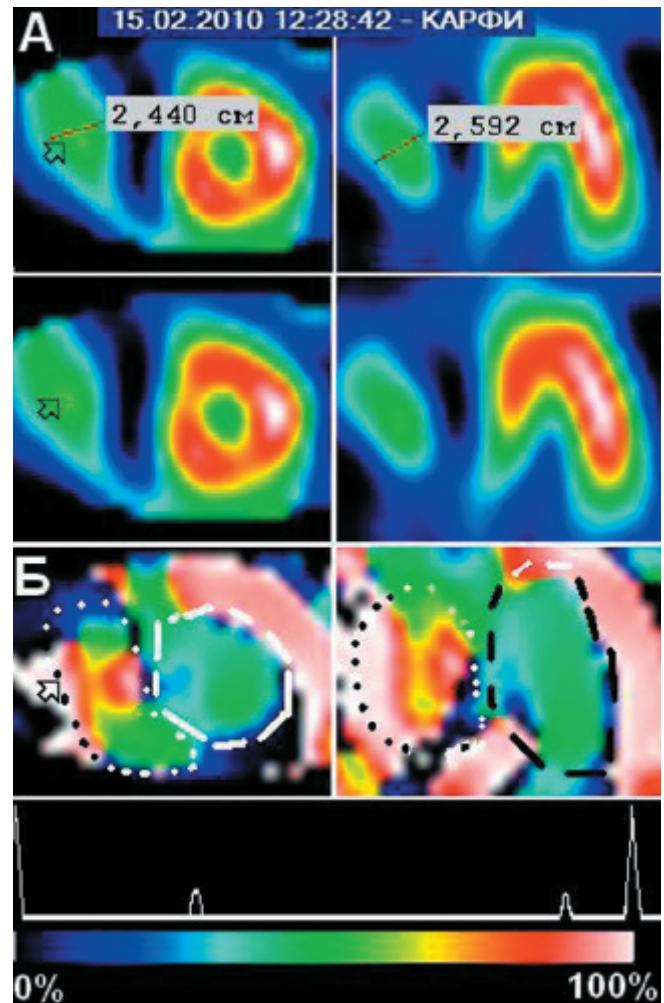


Рис. 8. В верхнем ряду А расположены срединные срезы перфузии миокарда в двух стандартных плоскостях. Слева направо – корональный и трансверзальный. Под ними, в ряду Б, расположены топографически идентичные изображения перфузии фазовые изображения. Под ними – цветовая шкала и схема одного сердечного цикла, соответствующие фазовым изображениям. Для удобства пунктирными контурами обозначена зона ЛЖ, точечными контурами – зона ПЖ. Стрелками указана зона асинхронии в боковой стенке гиперемированного миокарда ПЖ. Цвет на фазовых изображениях и цветовой шкале отражает момент наступления механической систолы в каждой точке изображения. Видно, что все точки ЛЖ достигают момента конечной систолы в первой половине сердечного цикла, а клетки зоны патологической асинхронии в ПЖ – во второй половине цикла

объяснить региональным воспалением. Результаты вирусной полимеразной цепной реакции позволяют полагать, что воспаление связано с наличием в миокарде вируса Э–Б. По мере распространения воспаления на левый желудочек от исследования к исследованию увеличиваются параметры его внутрижелудочковой асинхронии, и в результате – падение фракции выброса ЛЖ в последнем исследовании перед ретрансплантацией (рис. 9).

Клинически важным фактом является локализация воспаления в основном в интерстиции без распространения на кардиомиоциты. Отсутствие признаков некроза миокарда объясняет отсутствие локальных снижений перфузии при скинтиграфии. С другой стороны, это показывает, что интерстициальный миокардит и в отсутствие некроза кардиомиоцитов способен привести к самым тяжелым последствиям.

Гистологические изменения при миокардитах и отторжении пересаженного сердца частично могут совпадать. Прежде всего это лимфоцитарная инфильтрация при вирусных и аутоиммунных формах миокардитов. Известно, что этиология миокардитов пересаженного сердца разнообразна [13, 14]. Что же касается непосредственно вируса Э–Б, Love K. в главе «Infection in relation of thoracic transplantation» монографии под редакцией Cooper

Д.К. с соавторами [15] отмечал, что вирус Эпштейна–Барр может и потенциально переноситься с донорским органом, и реактивироваться в организме реципиента.

Подчеркивая необходимость своевременной диагностики воспалительных заболеваний миокарда, K.L. Vaughman [10] в известной статье «Диагноз миокардитов – смерть Далласовских критериев» призывает клиницистов, патологов, иммунологов и молекулярных кардиологов способствовать разработке новых критериев, которые включали бы клиническую картину, гистопатологию, иммуногистохимию, вирусную полимеразную цепную реакцию и анализ изображений миокарда.

В нашем наблюдении только последние два метода несли информацию о том, что затем было получено при морфологическом исследовании удаленных желудочков трансплантированного сердца.

Развитие методов визуализации миокарда увеличивает возможность выявления признаков поражения трансплантата в отсутствие общепризнанных критериев по результатам исследований материала биопсий. Внедрение таких методов в клинику может способствовать своевременному началу эффективной терапии не только острого отторжения пересаженного сердца, но и миокардитов, а также других видов патологии.

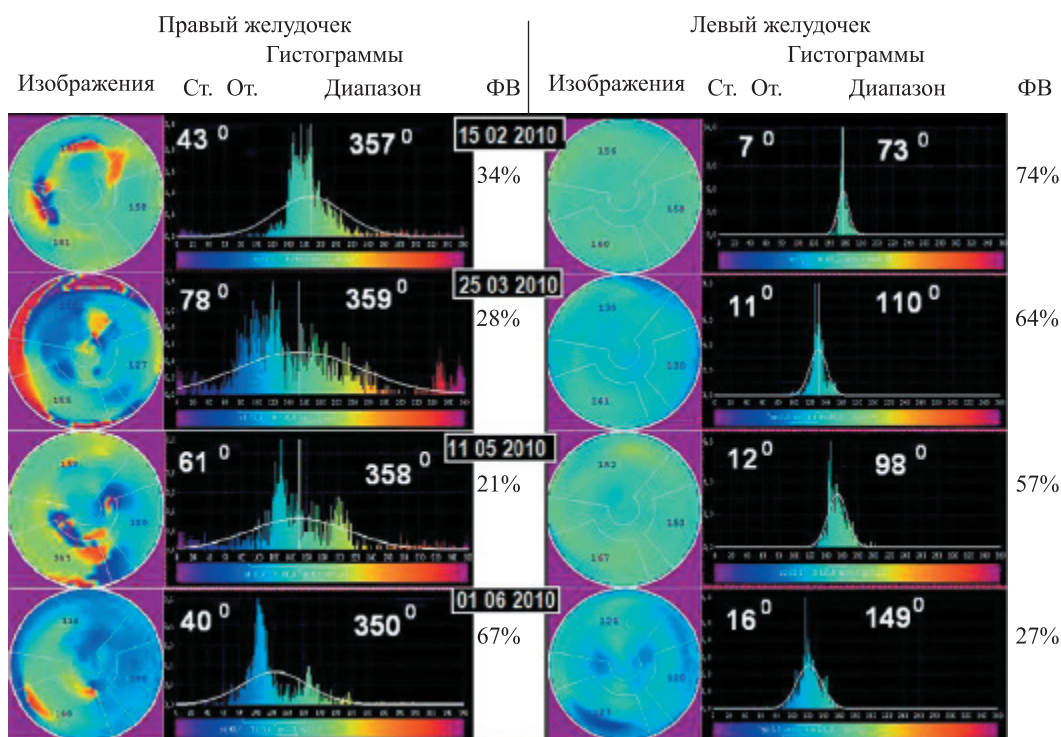


Рис. 9. Фазовые изображения и гистограммы правого и левого желудочков, полученные из всех 4 исследований, выполненных в период наблюдения. Результаты расположены начиная с первого исследования в верхнем ряду последовательно вниз. Видно, что в левом желудочке по мере нарастания внутрижелудочковой патологической асинхронии в виде роста стандартного отклонения пика фазовой гистограммы и диапазона асинхронии снижается и ФВ ЛЖ. При этом само фазовое изображение ЛЖ остается равномерным, без ярких локальных изменений. Достигнув диапазона асинхронии в 149 градусов, ФВ ЛЖ резко падает

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hosenpud J.D., Bennett L.E., Keck B.M. et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000 // *J. Heart. Lung Transplant.* 2000. Vol. 19. P. 909–931.
2. *Stobierska-Dzierzek B., Awad H., Michler R.E.* The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients // *J. Am. Coll Cardiol.* 2001. Vol. 38. P. 923–931.
3. *Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007 // *J. Heart Lung Transplant.* 2007. Vol. 26. P. 769–814.
4. *Paya C.V., Fung J.J., Nalesnik M.A. et al.* Epstein-Barr virus-Induced posttransplantant lymphoproliferative disorders // *Transplantation.* 1999. Vol. 68. № 10. P. 1517–1525.
5. *Hirokawa M., Kawabata Y., Fujishima N. et al.* Late-onset post-transplant lymphoproliferative disease presenting as massive occult gastrointestinal haemorrhage // *Singapore Med. J.* 2008. Vol. 49. № 5. P. e117–e120
6. *Reitman M.J., Zirin H.J., DeAngelis C.J.* Complete Heart Block in Epstein-Barr Myocarditis // *Pediatrics.* 1978. Vol. 62. № 5. P. 847–849.
7. *Takano H., Nakagawa K., Ishio N. et al.* Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 130. ISSN: P. 1874–1754.
8. *Ishikawa T., Zhu B-Li, Li D-Ri et al.* Epstein-Barr virus myocarditis as a cause of sudden death: two autopsy cases // *Int. J. Legal Med.* 2005. Vol. 119. P. 231–235.
9. *McFalls E.O., van Suylen R.J.* Myocarditis as a cause of primary right ventricular failure. *Chest.* 1993. Vol. 103. P. 1607–1608.
10. *Baughman K.L.* Diagnosis of Myocarditis – Death of Dallas Criteria. *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 593–595.
11. *Fishbein M.C., Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Current Opinion in Cardiology.* 2004. Vol. 19. P. 166–169.
12. *Остроумов Е.Н., Захаревич В.М., Котина Е.Д. и др.* Результаты томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ, у больных с биопсия-негативным отторжением пересаженного сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009. № 3. С. 62–68.
13. *Baumgartner W.A.* Heart and Lung Transplantation. 2002.
14. *Kirklin J.K., Young J.B., McGiffin D.C.* Heart Transplantation. 2002.
15. *Cooper D.K.C., Miller L.W., Patterson G.A.* The transplantation and replacement of thoracic organs. 1996.

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

Сусков С.И., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Матвеев Ю.Г., Попцов В.Н., Воронина И.В., Шумаков Д.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В процессе искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде выявлены основные варианты цитокиновых реакций, определяющих тип органных дисфункций, характер и выраженность которых зависят от тяжести дооперационного иммунодефицита и исходной степени сердечной недостаточности. Подтверждена двухфазная динамика развития системной воспалительной реакции после искусственного кровообращения: повышение уровней провоспалительных цитокинов в первой фазе и сменой их на противовоспалительные цитокины с развитием иммунодепрессии и клеточной анергии во второй фазе, а также ключевая роль IL-1Ra в сдерживании гиперактивации системной воспалительной реакции. Сывороточные уровни IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α и IL-1Ra должны определяться до ИК, через 10–12 часов, 24 часа и 3 суток после ИК и могут быть использованы в качестве прогностических критериев развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: кардиохирургия, искусственное кровообращение, цитокины

THE BASIC LAWS AND FEATURES OF CYTOKINE DYNAMICS IN PROCESS AND EARLY TERMS AFTER CARDIOPULMONARY BYPASS

Suskov S.I., Suskova V.S., Ermakova L.P., Matveev Y.G., Poptsov V.N., Voronina I.V., Shumakov D.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The basic variants of cytokines reactions defining type of organ dysfunctions are revealed in the course of cardiopulmonary bypass and in the early postoperative period. Their character and expression, depends on gravity preoperative an immunodeficiency and initial degree of heart insufficiency. Diphasic dynamics of development of system inflammatory reaction is confirmed after cardiopulmonary bypass: increase of levels proinflammatory cytokines is in the first phase and anti-inflammatory cytokines with development immunodepression and cellular anergy in is the second phase. Also, key role IL-1Ra is revealed in restraint of hyperactivation of system inflammatory reaction. Blood whey levels IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α and IL-1Ra should be defined to cardiopulmonary bypass, in 10–12 hours, 24 hours and 3 days after cardiopulmonary bypass and may be used as prognostic criteria of development of postoperative complications.

Key words: cardiosurgery, cardiopulmonary bypass, cytokine

Статья поступила в редакцию 20.01.11 г.

Контакты: Сускова Виктория Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции.
Тел. (499) 196-26-61, **e-mail:** sis_tio@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение искусственного кровообращения, ставшее неотъемлемой частью кардиохирургии, расширило возможности выполнения сложных операций на сердце, включая трансплантацию сердца, а также возрастные границы хирургического лечения, в том числе больных с сочетанной патологией сердца.

Совершенствование технического обеспечения систем искусственного кровообращения (ИК) позволило улучшить клинические результаты, но не устранило необходимости решения проблем, связанных с нарушением адаптационно-приспособительных реакций организма, которые в условиях ИК находятся в состоянии перенапряжения и возможного срыва, в результате чего допустимые сроки применения ИК ограничены [2, 3, 14, 15].

Работами отечественных и зарубежных авторов установлено, что основными факторами, влияющими на состояние иммунной системы у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, являются контакт клеток крови с искусственными поверхностями системы ИК, реперфузионные нарушения и активирующие действия эндотоксинов, в результате которых у 100% больных развивается острый воспалительный ответ [1, 4, 16]. Этот так называемый «постнасосный» воспалительный ответ связывается со следующим за ИК «оглушением» миокарда, респираторным дистресс-синдромом, нарушением почечной функции, панкреатитами, неврологическими и др. нарушениями. В развитии этих осложнений важное значение играют провоспалительные цитокины, которые, по последним данным, обладают значительной кардиоваскулярной активностью, регулируя NO-гомеостаз и опосредуя взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием [7, 10, 12].

В последние годы появились новые данные о роли цитокинопосредованных механизмов в развитии хирургической инфекции и полиорганной недостаточности. Показано, что в результате повреждения и/или инфицирования тканей в организме развивается сложный многокомпонентный каскад последовательных реакций, неотъемлемым звеном которых являются цитокины иммунной системы – функциональные молекулы межклеточных взаимодействий в иммунном ответе [5, 9, 17].

Цитокины играют ключевую роль как в развитии защитного воспалительного ответа, так и в регуляции избыточных проявлений системного воспаления. Нарушение цитокинового баланса приводит либо к развитию бактериально-токсического шока и органных дисфункций, что является причиной ранней летальности больных с

гнойно-септическими осложнениями, либо к развитию глубокой иммунодепрессии и анергии, что ведет к формированию поздней полиорганной недостаточности [6, 7, 10, 11].

В этой связи важным становится не только изучение общих закономерностей, но и индивидуальных особенностей динамики цитокинового статуса в процессе и в ранние сроки после ИК, а также факторов, опосредующих эти особенности, что явилось целью проведенных исследований.

Изучение закономерностей цитокиновых реакций при ИК важно для отработки последовательности клинико-иммунологического мониторинга состояния иммунорегуляторных систем, прогнозирования развития послеоперационных осложнений и контроля за эффективностью лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ проспективного контролируемого изучения цитокинового статуса 38 из 130 кардиологических больных, поступивших на плановое хирургическое лечение в ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» МЗ и СР РФ, у которых исследование цитокинового статуса было проведено при подготовке к операции и продолжено в процессе и в ранние сроки после ИК.

Эти больные составили основную группу клинических наблюдений. 20 здоровых доноров крови составили контрольную группу, параметры иммунной системы которых были приняты в качестве нормативных показателей.

Как видно из табл. 1, больные с разной патологией сердца достоверно по возрасту, степени сердечной недостаточности и функциональному классу стенокардии при обследовании до операции, а также по длительности ИК в раннем послеоперационном периоде не различались ($p > 0,05$). У мужчин преобладали операции по реваскуляризации миокарда, тогда как у женщин – операции по реконструкции клапанов сердца.

Изучение динамики цитокиновых параметров проводили по следующей схеме: до ИК, конец ИК, 12 ч, 1-е сут и 2–3-е сут после операции. У 10 больных оценку сывороточных уровней цитокинов проводили также в процессе ИК по схеме: 5 мин ИК, 40 мин ИК, конец ИК, далее по общей схеме. Время ИК варьировалось от 111 мин до 195 мин; ишемия миокарда составила 68–87 мин. Показатели иммунного статуса сравнивались с показателями контрольной группы.

Исследование включало цитокиновые параметры для оценки развития защитной воспалительной реакции и механизмов, сдерживающих гиперактивацию воспалительного ответа.

Таблица 1

Общая характеристика больных, составивших основную группу наблюдений

Показатели		ИБС M ± m (min-max)	ППС M ± m (min-max)	Всего M ± m (min-max)
Количество больных, n		20	18	38
Пол, n (%)	муж.	17 (85,0)	8 (44,4)	25 (65,8)
	жен.	3 (15,0)	10 (55,6)	13 (34,2)
Возраст, лет		54 ± 5,7* (43–73)	56,3 ± 7,8* (47–80)	56,1 ± 6,7* (43–78)
Степень сердечной недостаточности Функциональный класс стенокардии (по NYHA)		НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*
Операция в условиях ИК, кол-во		Реваскуляризация миокарда (АКШ), n = 20	Протезирование клапанов (ПК), n = 18	38
Длительность ИК, мин		130 ± 9* (78–182)	123 ± 12* (67–162)	126 ± 13* (67–186)

Примечание. * P > 0,05 – между больными с ИБС и ППС; ППС – приобретенные пороки сердца.

Цитокиновый статус (IL-1Ra, IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, INF-γ, G-CSF) оценивали методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем («Цитокин», СПб.) в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Результаты определяли на спектрофотометре «Пикон» (Россия).

Метод иммуноферментного анализа основан на использовании «сэндвич»-варианта, для реализации которого применялись два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к цитокину. На первой стадии анализа цитокин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный цитокин взаимодействовал с конъюгатом антител – биотином. На последней стадии в лунку вносили специфический конъюгат. Количество связывающегося конъюгата прямо пропорционально количеству цитокина в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках, степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм по калибровочной кривой рассчитывалась концентрация цитокина в определяемых образцах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США), Excel (Microsoft, США). При нормальном распределении количественных признаков подсчитывали средние значения (M), ошибки средней (m). При оценке качественных признаков подсчитывались их относительные доли (%). В качестве статистических тестов при нормальном

распределении количественных признаков с равными выборочными дисперсиями использовали t-критерий Стьюдента. Отличия считали значимыми при p < 0,05. Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер общих закономерностей динамики цитокиновых параметров (IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF, TNF-α, IL-10) в процессе искусственного кровообращения и в раннем периоде после ИК, отражающий развитие воспалительной реакции, представлен в табл. 2.

Как видно, усредненные данные дооперационных уровней цитокинов не превышали контрольных значений цитокинов, за исключением исходно повышенных показателей концентрации IL-10.

Через 5 мин ИК быстро нарастали концентрации IL-1β и IL-8, отражающие начало защитной воспалительной реакции в ответ на ИК, с одновременной быстрой продукцией IL-1RA – общебиологической адаптивно-компенсаторной реакцией сдерживания гиперактивации воспалительного процесса, и сохраняющимся уровнем IL-10. В процессе искусственного кровообращения пики нарастания IL-1β, IL-8 и G-CSF отмечались в период – «конец ИК – 12 ч после ИК» с последующим снижением к 1–3-м суткам после ИК.

В процессе ИК и через 1–3 суток после ИК уровни TNF-α и IL-10 не превышали контрольных значений.

Динамика IL-6 и IL-1Ra – антагониста к рецептору IL-1β – имела двухфазный характер: **первый**

Таблица 2

Динамика цитокинов иммунной системы у больных до и после искусственного кровообращения (n = 38)

Сроки	Параметры, пг/мл						
	IL-1β	IL-1Ra	IL-6	IL-8	G-CSF	IL-10	TNF-α
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
До ИК	68 ± 12	84 ± 18	31 ± 3	39 ± 15	21 ± 7	201 ± 17*	17 ± 3
5' ИК	110 ± 21*	356 ± 45*	18 ± 5	84 ± 17*	33 ± 8	182 ± 8,4*	22 ± 4
40' п/ИК	150 ± 8*	520 ± 150*	128 ± 129*	143 ± 28*	479 ± 127*	94 ± 10	19 ± 7
Конец ИК	160 ± 30*	392 ± 60*	129 ± 22*	154 ± 33*	717 ± 346*	75 ± 4,5	20 ± 3
12 ч. п/ИК	180 ± 53*	235 ± 95*	121 ± 22*	149 ± 32*	437 ± 151	70 ± 5	18 ± 1,4
1 сут п/ИК	80 ± 25*	518 ± 106*	95 ± 6*	95 ± 23*	312 ± 147*	65 ± 4	32 ± 3,5
2–3 сут п/ИК	75 ± 17	406 ± 26*	237 ± 18*	71 ± 21	56 ± 16	61 ± 3,7	20 ± 4
Контр. гр.	57 ± 15	260 ± 60	32 ± 4	57 ± 12	48 ± 15	61 ± 13	28 ± 7

Примечание. * p < 0,05 – по сравнению с контрольной группой.

подъем продукции IL-6 наблюдался во время ИК и 12 ч после ИК (период нарастания миокардиальной недостаточности после пережатия аорты) со снижением к 1-м суткам и **вторым подъемом** ко 2–3-м суткам (периоду развития ранних послеоперационных осложнений и органных дисфункций). **Первое повышение** IL-1Ra соответствовало периоду подключения ИК, второе повышение отмечалось через 2–3 сут – период повышения риска развития послеоперационных осложнений.

Индивидуальный анализ динамики цитокиновых параметров выявил значительную вариабельность цитокиновых параметров как до, так и в процессе ИК. В связи с этим для определения зависимости динамики цитокинов в процессе ИК от дооперационного их уровня больные были разделены на группы с нормальными (N) или повышенными (>N) цитокиновыми параметрами. Оценивали

концентрации (пг/мл) цитокинов до, через 5 мин и в конце ИК (рис. 1). Индивидуальный анализ динамики цитокинов показал, что перед операцией 60–90% больных имели повышенные уровни IL-1β, IL-6, IL-8 и G-CSF, причем у 20–30% из них эти уровни в 10 и более раз превышали нормальные значения. TNF-α у всех больных не превышал нормального уровня (рис. 1A).

Через 5 мин ИК (рис. 1B) отмечалось увеличение числа больных с повышенным уровнем всех цитокинов, в том числе и TNF-α. К концу искусственного кровообращения повышенные уровни цитокинов наблюдались у всех больных.

К концу искусственного кровообращения (рис. 1C) у большинства больных отмечалось нарастание TNF-α, IL-1Ra и IL-8 при сохраняющемся уровне G-CSF и постепенном снижении IL-6 и IL-10, однако не достигающих нормальных значений.

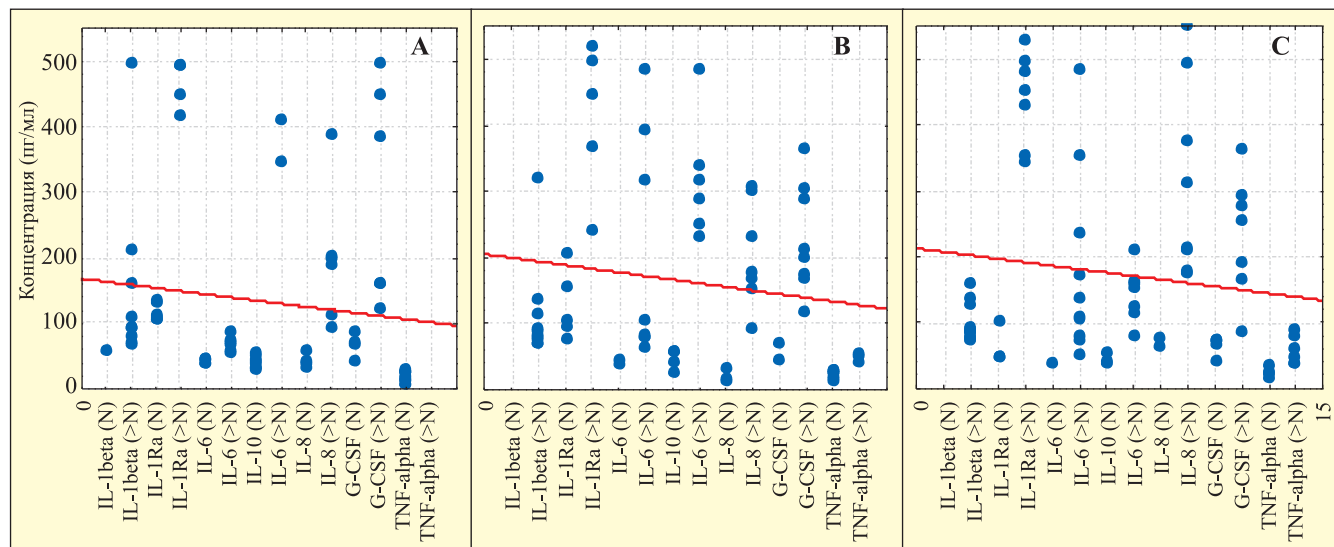


Рис. 1. Индивидуальное распределение больных (•) с нормальными (N) и повышенными (>N) сывороточными уровнями цитокинов до (A), через 5 мин (B) и после (C) ИК

Наблюдающаяся в результате индивидуального анализа вариабельность цитокиновых параметров и повышение концентраций исследуемых цитокинов позволило выявить **особенности и определить основные варианты динамики цитокинов при подключении ИК (рис. 2. (1–4)).**

Первый вариант динамики цитокинового статуса характерен для неосложненного послеоперационного течения при операциях в условиях ИК.

При этом дооперационные показатели цитокинов варьируются в пределах нормативных значений за исключением IL-8. Повышение продукции цитокинов в процессе ИК сдерживается условиями его проведения (гипотермия и др.). К 12 ч после ИК отмечается подъем уровней всех цитокинов (адаптационно-компенсаторная реакция) с нормализацией к 3-м суткам (благоприятный прогноз).

При втором варианте отмечаются исходно высокие уровни провоспалительных цитокинов, в том числе G-CSF, стимулирующего дополнительный выброс нейтрофилов из костного мозга, которые свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса (бакэндокардит и др.). Уже через 5 мин после начала ИК резко возрастает уровень IL-1Ra и IL-10, что сохраняется до конца ИК при одновременном снижении продукции IL-1β. Резкий подъем IL-1Ra расценивается как сдерживающий механизм воспалительной реакции на ИК. По сравнению с первым вариантом, пик IL-10 и G-CSF сдвигается на «конец ИК», что может указывать на развитие ранних органических дисфункций. Нормализация цитокиновых параметров к концу 1-х суток у казывает на обратимость этих дисфункций.

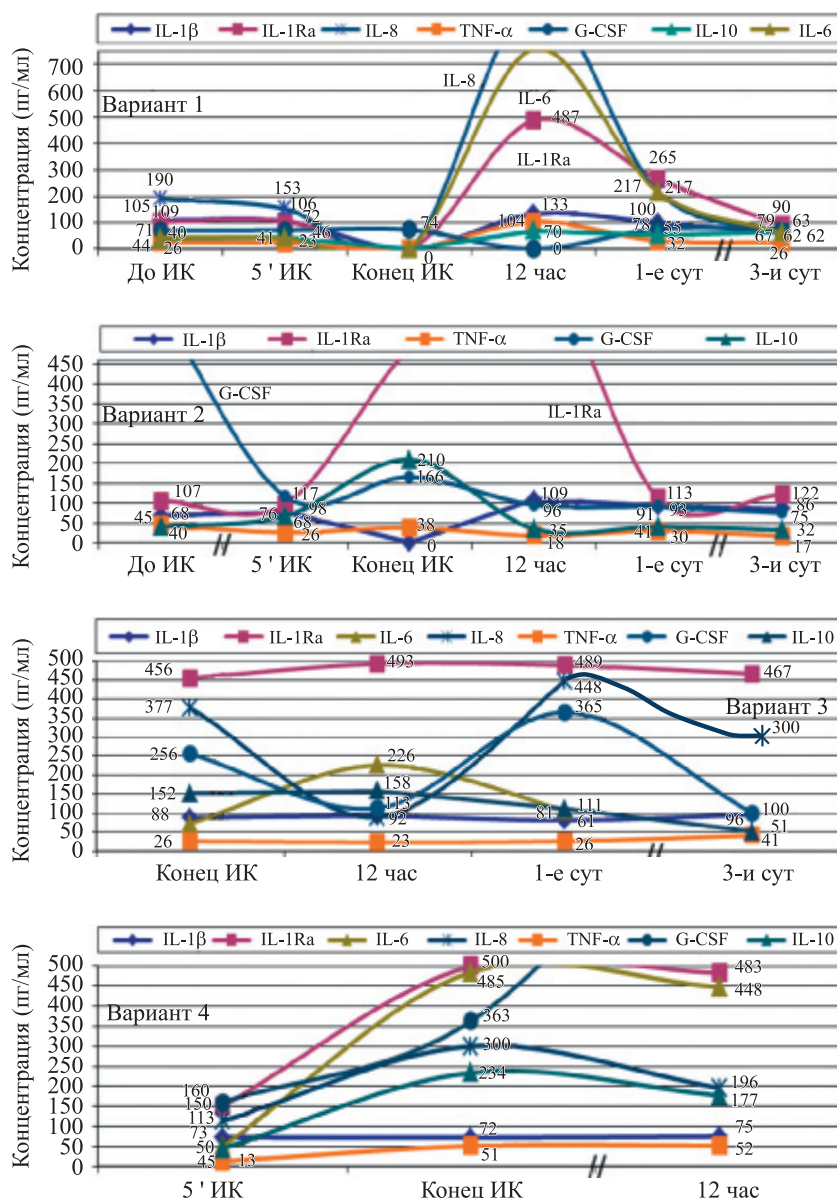


Рис. 2. Основные варианты динамики цитокинового статуса при подключении ИК (n = 38). Варианты: 1. Благоприятный прогноз, n = 15 (40%); 2. Развитие органических дисфункций, n = 9 (22%); 3. Нарастание дыхательной недостаточности, n = 10 (28%); 4. Неблагоприятный прогноз, n = 4 (10%)

При третьем варианте динамики цитокинового статуса в конце ИК определяются высокие уровни IL-1Ra, IL-8, G-CSF. Постоянный высокий уровень IL-1Ra сохраняется на протяжении первых 3 суток послеоперационного периода, тогда как уровни IL-8 и G-CSF после быстрого снижения к 12 часам после ИК вновь резко возрастают к концу 1-х суток и остаются высокими вплоть до 3-х суток. К 12 часам после ИК отмечается возрастание уровня IL-6, отражающего нарушения, связанные с гипоксией миокарда.

Новый подъем IL-8 и G-CSF на постоянно высоком фоне IL-1Ra может служить прогнозом нарастающей дыхательной недостаточности.

При четвертом варианте, характерном для неблагоприятного прогноза, к концу ИК происходит нарастание всех исследуемых цитокинов, сохраняющееся на этих уровнях в последующие сроки наблюдения. Такой вариант наиболее типичен для больных с развитием интраоперационных осложнений.

Изучение общих закономерностей динамики как усредненных показателей, так и индивидуального анализа, наиболее исследованных в клинике цитокинов иммунной системы, обозначаемых как цитокиновый статус, в раннем периоде после операции в условиях искусственного кровообращения позволило выявить наиболее важные информативные параметры (IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF) для прогнозирования генерализации воспалительного ответа и развития органных дисфункций при ИК.

Повторное нарастание IL-6 ко 2–3-м суткам и тем более к 5–7-м суткам, которое наблюдалось у 40% больных, можно считать прогностическим параметром высокой вероятности развития инфекционных осложнений.

Таковыми же важными прогностическими параметрами являются IL-8 и G-CSF, раннее повышение уровней которых в процессе искусственного кровообращения может использоваться и служить прогностическим критерием развития тяжелой дыхательной недостаточности в первые 3 суток после ИК, в частности, за счет длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей, особенно у больных пожилого возраста.

Эти общие закономерности динамики цитокинов могут быть объяснены с позиций развития ответной воспалительной реакции организма на подключение ИК, характерными проявлениями которой являются:

- продукция хемотаксических факторов (IL-8, молекулы адгезии, CD11b, CD54);
- продукция активных форм кислорода нейтрофилами;
- повышение продукции цитокинов с провоспалительным действием (IL-1 β , IL-6, TNF- α) – универ-

сальных молекул межклеточных взаимодействий, играющих существенную роль в формировании тканевых повреждений, что важно для развития ранних органных дисфункций [4, 13, 16].

Важная роль в регуляции ответной воспалительной реакции, как следует из данных литературы и результатов проведенных нами ранее исследований [8], принадлежит антагонисту IL-1 β – IL-1Ra, который является эндогенным негативным регулятором воспаления. Одной из основных его биологических функций является сдерживание неконтролируемого воспалительного ответа, что объясняет быстрое нарастание его уровня на начальной стадии воспалительной реакции с быстрым последующим снижением. Это позволяет использовать IL-1Ra в качестве важного информативного параметра для прогнозирования генерализации воспалительного ответа, в том числе и при подключении искусственного кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение общих закономерностей динамики усредненных показателей цитокиновых параметров в процессе ИК и в раннем послеоперационном периоде после ИК подтвердили двухфазную динамику развития системной воспалительной реакции после ИК: повышение уровней провоспалительных цитокинов в первой фазе и сменой их на противовоспалительные цитокины с развитием иммунодепрессии и клеточной анергии во второй фазе, а также ключевую роль IL-1Ra в сдерживании гиперактивации системной воспалительной реакции.

Впервые были определены типы основных вариантов цитокиновых реакций: 1-й – благоприятный прогноз, 2-й – развитие ранних органных дисфункций и риск инфекционных осложнений, 3-й – нарастание дыхательной недостаточности, 4-й – неблагоприятный прогноз после искусственного кровообращения, – которые зависят от тяжести дооперационного иммунодефицита и степени выраженности сердечной недостаточности.

Выявлены наиболее информативные цитокиновые параметры, такие как IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF, и оптимальные сроки их определения (до ИК, через 10–12 ч, 24 ч и 3 сут после ИК), которые могут использоваться в качестве прогностических критериев при генерализации воспалительного ответа и развитии органных дисфункций после операций в условиях ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов М.М., Булава Г.В., Боровкова Н.В. и др. Клиническая оценка параметров иммунитета у хи-

- рургических больных с синдромом системного воспалительного ответа // Хирургия. 2007. № 8. С. 24–28.
2. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Сепсисиндуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции // Анестезиол.-реаниматол. 2008. № 6. С. 42–48.
 3. Бережная Н.И. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 2. С. 26–36.
 4. Гусев Е.Ю., Юрченко А.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7. № 1. С. 15–23.
 5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2. № 3. С. 20–35.
 6. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8. № 1. С. 10–17.
 7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. 550 с.
 8. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 2. С. 15–29.
 9. Косякова Н.И., Прохоренко С.В., Прохоренко И.Р. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом // Иммунология. 2005. Т. 26, № 5. С. 319–321.
 10. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Ч. I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции. Вестн. хирургии. 2002. 161 (3). С. 101–107.
 11. Axelsson J., Ferreira M., Adolfsson L. et al. Cytokines in Blood from Septic Patients Interact With Surface-Immobilized Heparin // ASAIO J. 2010. Vol. 56 (1). P. 48–51.
 12. Cinel I., Steven M. Opal, Molecular Biology of Inflammation and Sepsis, Crit Care Med. 2009. Vol. 37 (1). P. 291–304.
 13. Eppinger M.J., Ward P.A., Boiling S.F., Deeb G.M. Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury // J Thorac Cardiovasc Surg. 1996. Vol. 112. P. 1301–1305.
 14. Krane M., Mazzitelli D., Schreiber U. et al. Lifebridge B2T-A New Portable Cardiopulmonary Bypass System // ASAIO J. 2010. Vol. 56 (1). P. 52–56.
 15. Matveev Yu.G., Suskova V.S. et al. Cardiopulmonary bypass with leukocyte filter: reduction in the systemic inflammatory response syndrome // 7-th Symposium of World artificial organ, immunology and Transplantation society (Waits). Russia., St.-Petersburg, 2005. P. 59–60.
 16. Taylor K.M. SIRS – the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 61. P. 1607–1608.
 17. Van der Poll T., Van Deventer S.J.H. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Inf. Dis. Clinics of North America 1999. Vol. 13 (2). P. 413–426.

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2011 ГОД

Дата	Мероприятие	Место проведения; организация, ответственная за проведение
30–31 мая 2011 г.	III Всероссийская конференция с международным участием «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии»	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru
9 ноября 2011 г.	Вторые Шумаковские чтения «Трансплантология и искусственные органы» (к 80-летию В.И. Шумакова)	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЛАБЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ПРИРОДЫ НА КУЛЬТУРУ ФИБРОБЛАСТОВ МЫШИ ЛИНИИ NIH 3T3

Пономарева А.С.¹, Сургученко В.А.², Трухан Э.М.¹, Севастьянов В.И.²

¹ Московский физико-технический институт (ГУ)

² ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Обнаружено, что кратковременные (до 15 мин) и энергетически слабые электромагнитные воздействия (низкоинтенсивное лазерное излучение с длиной волны 0,89 мкм и частотой следования импульсов 4 Гц и 3000 Гц, а также векторного потенциала магнитного поля порядка 10^{-5} – 10^{-4} Тл×м) оказывают влияние на метаболизм фибробластов мыши, культивированных в течение 6 суток. Величина и направленность эффекта зависят от мощности излучения и частоты следования импульсов.

Ключевые слова: электромагнитное воздействие, векторный потенциал, фибробласты

THE RESEARCH OF WEAK PHYSICAL ELECTROMAGNETIC FACTORS INFLUENCE ON NIH 3T3 MOUSE FIBROBLASTS

Ponomareva A.S.¹, Surguchenko V.A.², Troukhan E.M.¹, Sevastianov V.I.²

¹ Moscow Institute of Physics and Technology

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

It was found that short-term (15 min) and energy weak electromagnetic influences (a weak laser radiation, $\lambda = 0,89 \mu\text{m}$, repetition frequency 4 Hz and 3000 Hz, and vector potential of magnetic field value of 10^{-5} – 10^{-4} Tl×m) influenced on a six-day cultured mouse fibroblasts metabolism. A magnitude and trend of the effect depend on radiation power and repetition frequency.

Key words: elektromagnetic influense, vector potential, fibroblasts.

ВВЕДЕНИЕ

Применение электромагнитных воздействий в медицине имеет давнюю историю. Известны положительные результаты ряда методов лечения с использованием электромагнитных воздействий, хотя биофизические механизмы их влияния на организм человека до конца не изучены [6].

Низкоинтенсивная лазерная и микроволновая терапии уже широко используется в физиотерапевтических и лечебных целях [5, 7]. Получены доказательства, свидетельствующие о высокой биологической эффективности слабых и крайне слабых электромагнитных полей и излучений, такие как, сосудорасширяющий и иммуномодулирующий эф-

фекты, изменение скорости оседания эритроцитов, бактериостатический и бактерицидный эффекты и др. [4, 7, 15]. В лабораторных условиях на животных выявлены противоопухолевые эффекты [12].

В последние годы обнаружена также биологическая активность слабых и крайне слабых низкочастотных магнитных полей нанотесловой величины, связанная с воздействием на пролиферацию клеток крови, флуоресценцию белков и их гидролиз, активность кальциевых каналов [8–11]. Выявлено влияние векторного потенциала (ВП) постоянного магнитного поля на величину скорости оседания эритроцитов донорской крови *in vitro* [11] и активацию нейтрофилов в крови мышей *in vivo* [3].

Статья поступила в редакцию 08.12.10 г.

Контакты: Пономарева Анна Сергеевна, аспирантка Московского физико-технического института. Тел. 8-925-585-23-73, e-mail: a.s.ponomareva@gmail.com

Целью работы было исследование влияния ВП магнитного поля и его комбинации с излучением низкоинтенсивного ИК-лазера на метаболическую активность культуры фибробластов мыши линии NIH 3T3.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовали воздействие электромагнитных факторов на культуру фибробластов мыши линии NIH 3T3 (коллекция перевиваемых соматических клеток позвоночных, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН).

Источником низкоинтенсивного ИК-излучения служил полупроводниковый лазер медицинского назначения АЛТ «Мустанг 022 био» (Научно-производительный центр «Матрикс», Россия). В качестве источника ВП использовали устройство, описанное в [2, 13], представляющее собой кольцо, собранное из постоянных магнитов с высокой индукцией намагничивания. Магнитное поле сосредоточено в теле кольца, вне его поле отсутствует, однако ВП магнитного поля в центре кольца на его оси имеет величину порядка 5×10^{-5} – 10^{-4} Тл \times м.

Излучение лазера «Мустанг» формируется в виде коротких импульсов длиной около 100 нс. Эксперименты проводили при частоте следования импульсов 4 Гц или 3000 Гц и мощности каждого импульса 0,5 Вт или 6,0 Вт. Средняя мощность потока излучения составляла при этом 4 нВт/см² или 3 мкВт/см² для нижнего уровня мощности и 12 нВт/см² или 36 мкВт/см², соответственно частоте следования импульсов. Время экспозиции составило 15 мин. В качестве контролей использовали культуру фибробластов мыши, не подвергавшуюся какому-либо воздействию, и культуру фибробластов мыши, выдержанную в присутствии источника ВП.

Условия культивирования клеток

Все процедуры проводили в асептических условиях. Клетки культивировали в ростовой среде (РС), состоящей из среды DMEM (ПанЭко, Россия), 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (Perbio-HyClone, США), 2 mM L-глутамина (ПанЭко, Россия), антибиотиков (гентамицина 50 мкг/мл, амфотерицина-В 2,5 мкг/мл), 1 mM NEPES (ПанЭко, Россия). Суспензию высевали в культуральные 96-луночные плоскодонные планшеты (Corning-Costar, США), добавляя по 100 мкл суспензии необходимой концентрации в каждую лунку. Планшеты инкубировали 6 суток при 37 °С во влажной атмосфере, содержащей $(5 \pm 1)\%$ CO₂ в инкубаторе (Sanyo, Япония). Уровень конфлюэнтности монослоя оценивали с помощью бинокулярного инвертированного микроскопа Биолам П-1 (Россия) при увеличении $\times 300$.

Оценка метаболической активности клеток с помощью alamarBlue

Метаболическую активность клеток определяли с помощью витального красителя alamarBlue (BioSource™, Великобритания). Механизм окисления-восстановления красителя связан с цветовым сдвигом РС от синего до розового. Пик поглощения восстановленной формы alamarBlue 570 нм, окисленной – 600 нм. Процент восстановленного красителя alamarBlue в РС характеризует метаболическую активность клеток и их количество. Измерения этого показателя производили с помощью комбинированного микропланшетного ридера Sinergy 2 модель SLFPA (BioTek Instruments Ink., США) и программного обеспечения Microplate data collection & Analysis software Gen5 на 1-е, 3-и и 6-е сутки.

Воздействие на суспензию клеток в РС электромагнитным излучением

Обработку препаратов проводили по следующим схемам.

Суспензию NIH 3T3 (3×10^3 кл/мл) в чашках Петри без крышек выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин при заданной фиксированной мощности излучения «Мустанга» 0,5 Вт и частоте следования импульсов 4 Гц (Pmin/Hmin) и 3000 Гц (Pmin/Hmax) в присутствии источника ВП.

Суспензию NIH 3T3 (3×10^3 кл/мл) в чашках Петри без крышек выдерживали при комнатной температуре в течение 15 мин при заданной фиксированной мощности излучения «Мустанга» 6,0 Вт и частоте следования импульсов 4 Гц (Pmax/Hmin) и 3000 Гц (Pmax/Hmax) в присутствии источника ВП.

Контрольную суспензию NIH 3T3 (3×10^3 кл/мл) – K1 – выдерживали в чашках Петри без крышек при комнатной температуре в течение 15 мин, но не подвергали какому-либо воздействию.

Контрольную суспензию NIH 3T3 (3×10^3 кл/мл) – K2 – выдерживали в чашках Петри без крышек при комнатной температуре в течение 15 мин в присутствии источника ВП.

На 1-е, 3-и и 6-е сутки инкубации 10%-ный раствор alamarBlue добавляли в каждую лунку планшеты и несколько раз перемешивали с РС. Планшеты помещали в CO₂-инкубатор на 4 ч при 37 °С и 5%-ном CO₂. Затем с помощью комбинированного микропланшетного ридера измеряли поглощение на длинах волн 570 и 600 нм. Результаты сравнивали с результатами двух контролей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие ВП

Контрольную суспензию NIH 3T3 (3×10^3 кл/мл) – K1 – выдерживали в чашках Петри без крышек при

комнатной температуре в течение 15 мин, но не подвергали какому-либо воздействию.

Другую пробу суспензии НИН ЗТЗ (3×10^3 кл/мл), выдерживали в чашках Петри без крышек при комнатной температуре в течение 15 мин в присутствии источника ВП. Эта проба в дальнейшем при изучении действия лазерного излучения рассматривалась как второй контроль – К2.

В результате сравнения контролей отчетливо видно угнетающее действие ВП на жизнеспособность клеток и их пролиферативные свойства. На 3-и сутки процент переработанного красителя в культуре клеток, выдержанных в присутствии ВП, – К2 – меньше ($2 \pm 1\%$), чем в культуре К1 ($6 \pm 1\%$). На 6-е сутки разница между К1 ($53 \pm 3\%$) и К2 ($38 \pm 11\%$) более выражена (рис.1).

Воздействие ВП и лазерного излучения с частотой следования импульсов 4 Гц при разной мощности

При частоте следования импульсов 4 Гц и мощности 0,5 Вт на 3-и сутки культивирования заметно увеличение жизнеспособности культуры клеток, уровень переработанного красителя возрастает до $5 \pm 1\%$ и превышает уровень активности необработанных клеток, контроль К2 ($2 \pm 1\%$), рис. 2. Достоверной разницы между обработанными клетками и К1 ($6 \pm 1\%$) не выявлено.

К 6-м суткам эффект лазерного излучения не обнаружен. Более того, количество переработанного клетками красителя в эксперименте ($20 \pm 8\%$) достоверно меньше по сравнению с контролями К2 ($38 \pm 11\%$) и К1 ($53 \pm 3\%$).

При увеличении мощности до 6 Вт метаболическая активность клеток на 3-и сутки ($3 \pm 1\%$) становится несколько более выраженной по сравнению с К2 ($2 \pm 1\%$), но меньше К1 ($6 \pm 1\%$). На 6-е сутки метаболическая активность обработанных клеток становится существенно меньше ($14 \pm 5\%$) по отношению к контролю К1 ($53 \pm 3\%$) и К2 ($38 \pm 11\%$).

Воздействие ВП и лазерного излучения с частотой следования импульсов 3000 Гц при разной мощности

При частоте следования импульсов 3000 Гц и мощности 0,5 Вт на 3-и сутки культивирования заметно увеличение жизнеспособности культуры клеток, уровень переработанного красителя возрастает до $11 \pm 7\%$ и превышает уровень активности необработанных клеток, контроль К1 ($6 \pm 1\%$) и контроль К2 ($2 \pm 1\%$), рис. 3. Однако к 6-м суткам количество переработанного клетками красителя ($39 \pm 15\%$) не отличается от контроля К2 ($38 \pm 11\%$), но достоверно меньше контроля К1 ($53 \pm 3\%$).

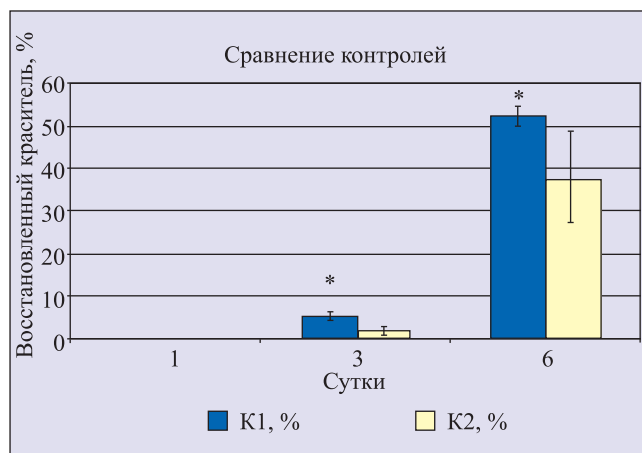


Рис. 1. Процент восстановленного красителя alamarBlue в контроле К1 и К2. * $p < 0,05$

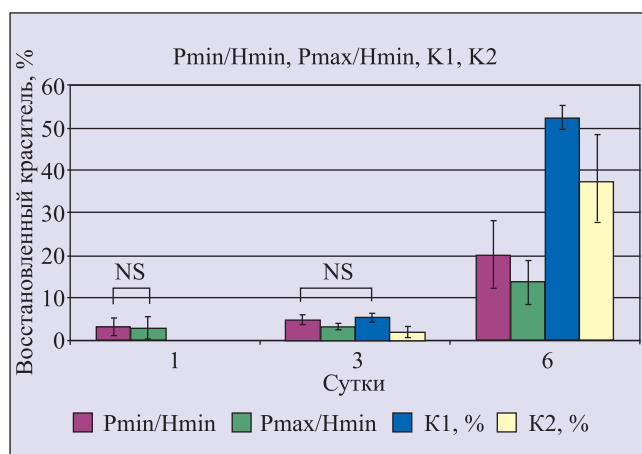


Рис. 2. Процент восстановленного красителя alamarBlue в культурах, выдержанных при частоте следования импульсов 4 Гц и мощности излучения 0,5 Вт и 6 Вт в присутствии векторного потенциала. Для сравнения здесь же показаны контроли К1 и К2

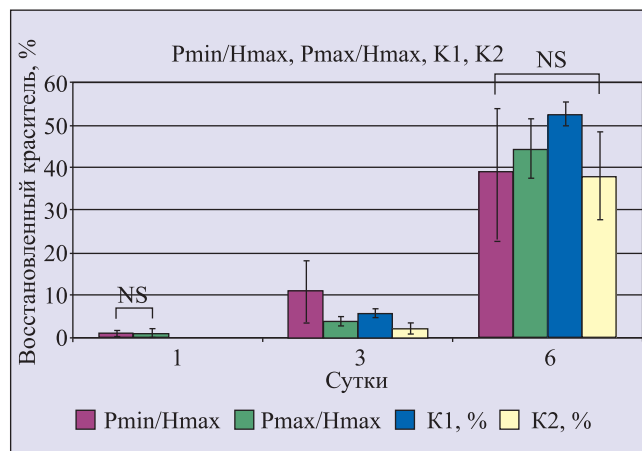


Рис. 3. Процент восстановленного красителя alamarBlue в культурах клеток, обработанных лазером с частотой следования импульсов 3000 Гц при разной мощности в присутствии векторного потенциала. Для сравнения здесь же представлены контроли К1 и К2

При увеличении мощности до 6 Вт метаболическая активность обработанных клеток на 3-и сутки ($4 \pm 1\%$) больше по сравнению с К2 ($2 \pm 1\%$), но меньше К1 ($6 \pm 1\%$). На 6-е сутки наблюдаемый эффект становится более выраженным ($44 \pm 7\%$) по отношению к контролю К1 ($53 \pm 3\%$) и К2 ($38 \pm 11\%$).

Результаты сочетанного действия ВП и лазерного излучения, представленные на рис. 2 и 3, обнаруживают модулирующее влияние лазера на эффективность воздействия ВП.

Так, если в 3-и сутки лазерное излучение любой мощности и частоты следования импульсов значительно стимулируют метаболизм клеток относительно К1 и К2, то в дальнейшем частота 4 Гц приводит к ингибированию метаболизма, активность которого возрастает с ростом мощности излучения, в то время как частота 3000 Гц сохраняет свое стимулирующее влияние и демонстрирует немонотонную зависимость от мощности. Это, вероятно, свидетельствует о различных механизмах действия излучения с разной частотой следования импульсов. Частота 4 Гц часто встречается в экспериментах по воздействию физических факторов на биологические объекты и водные растворы как соответствующая экстремуму в частотной зависимости различных эффектов [10, 11, 16].

Сочетание действия двух слабых электромагнитных факторов, как видно из результатов работы, может быть неаддитивным и оказывать как ингибирующее, так и стимулирующее воздействие в зависимости от параметров системы. Развитие подобных исследований может дать эффективный инструмент для воздействия на жизнеспособность культивируемых клеток, например, при создании тканеинженерных конструкций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На примере культивирования фибробластов мышцы линии NIH 3T3 подтверждено наличие биологической активности слабых электромагнитных факторов.
2. Обнаружена неаддитивность сочетанного воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения и векторного потенциала магнитного поля на жизнеспособность клеточной культуры.
3. Наблюдаемые эффекты зависят от параметров действующего излучения. Изменение частоты следования импульсов лазерного излучения позволяет усиливать или ингибировать метаболизм клеток в культуре.

Данная работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Минобрнауки РНПВШ № 2.1.1/3179.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аносов В.Н., Трухан Э.М. Нештатное излучение лазера и его биологическая активность // *Лазер-Информ*. 2001. № 19 (226). С. 3–13.
2. Аносов В.Н., Трухан Э.М. Новый подход к проблеме воздействия слабых магнитных полей // *Доклады РАН*. 2003. Т. 392. № 5. С. 689–693.
3. Аносов В.Н., Емец В.И., Заико В.М. и др. Воздействие вариации векторного потенциала на параметры моноцитарно-макрофагальной системы мышей в лабораторных условиях // *Биофизика*. 2008. Т. 53. № 2. С. 378–383.
4. Барышев М.Г., Васильев Н.С., Куликова Н.Н., Джимак С.С. Влияние низкочастотного электромагнитного поля на биологические системы. Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН. 2008. 288 с.
5. Бецкий О.В. Миллиметровые волны в биологии и медицине // *Радиотехника и электроника*. 1996. Т. 38. № 10.
6. Бинги В.Н. Магнитобиология. Эксперименты и модели. М. «Милта». 2002. 592 с.
7. Загускин С.Л., Загускина С.С. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия. М.: «Квантовая медицина». 2005. 220 с.
8. Иванов А.Ю., Новиков В.В., Фесенко Е.Е. Влияние водно-солевого раствора, обработанного слабыми магнитными полями, на чувствительность бактериальной плазматической мембраны к активным формам кислорода // *Биофизика*. 2002. Т. 47. № 2. С. 309–314.
9. Леднев В.В., Сребницкая Л.К., Ильцова Е.Н. и др. Слабое комбинированное магнитное поле, настроенное на параметрический резонанс ядерных спинов атомов водорода, увеличивает пролиферативную активность неопластов в регенерирующих планариях. *Dugesia tigrina* // *Докл. АН СССР*, 1996. Т. 348. № 6. С. 830–833.
10. Новиков В.В., Кувичкин В.В., Фесенко Е.Е. Влияние слабых комбинированных постоянного и переменного низкочастотного магнитных полей на собственную флуоресценцию ряда белков в водных растворах // *Биофизика*. 1999. Т. 44. № 2. С. 224–230.
11. Новиков В.В., Фесенко Е.Е. Гидролиз ряда пептидов и белков в слабых комбинированных постоянном и низкочастотном переменном магнитных полях // *Биофизика*. 2001. Т. 46. № 2. С. 235–241.
12. Новоселова Е.Г., Фесенко Е.Е. Стимуляция продукции фактора некроза опухолей макрофагами мышей в условиях воздействия *in vivo* и *in vitro* слабых электромагнитных волн сантиметрового диапазона // *Биофизика*. 1998. Т. 43. № 6. С. 1132–1133.
13. Трухан Э.М., Аносов В.Н. Векторный потенциал как канал информационного воздействия на живые объекты // *Биофизика*. 2007. Т. 52. № 2. С. 376–381.
14. Трчунян А., Оганджян Е., Саркисян Э. и др. Мембранотропные эффекты электромагнитного излучения крайне высокой частоты на *Escherichia coli* // *Биофизика*. 2001. Т. 46. Вып. 1. С. 69–76.
15. Фесенко Е.Е., Новиков В.В., Кувичкин В.В. и др. Действие обработанной слабыми магнитными полями водно-солевых растворов на собственную флуорес-

ценцию бычьего сывороточного альбумина. Выделение из этих растворов и частичная характеристика биологически активной флуоресцирующей фракции // Биофизика. 2000. Т. 45. № 2. С. 232–239.

16. *Fesenko E.E., Geletyuk V.I., Kazachenko V.N. et al. Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel-modifying activity // FEBS Letters, 1995. Vol. 366. P. 40–52.*

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – 80248



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 <small>(индекс издания)</small>
			количество комплектов
на 2011 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда			
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>	
Кому			
<small>(фамилия, инициалы)</small>			

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 <small>(индекс издания)</small>
			количество комплектов
на 2011 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда			
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>	
Кому			
<small>(фамилия, инициалы)</small>			

РОЛЬ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ И *DE NOVO* АНТИДОНОРСКИХ АНТИТЕЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Реципиенты почки могут иметь предрасполагающие антидонорские антитела или вырабатывать *de novo* анти-HLA- или не-анти-HLA-антитела после трансплантации. Указанные антитела могут быть донор-специфическими (ДС) и не-донор-специфическими (не-ДС), их присутствие в сыворотке пациента способно повышать риск развития острого или хронического отторжения и ухудшать выживаемость трансплантата. Использование новых высокочувствительных и специфичных методов идентификации анти-HLA-антител как до, так и после трансплантации позволяет выделить группу пациентов, предрасположенных к развитию ранних или поздних дисфункций трансплантата. Более того, определение уровня сенсибилизации до пересадки позволяет адекватно использовать иммуномодулирующие агенты и плазмаферез для элиминации анти-HLA-антител или снижения их продукции. В статье рассматривается связь между результатами трансплантации почки и наличием предрасполагающих и *de novo* антител.

Ключевые слова: трансплантация почки, донор-специфические антитела, анти-HLA-антитела, отторжение трансплантата

THE ROLE OF PRE-TRANSPLANT AND *DE NOVO* ALLOANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Sushkov A.I., Abramov V.Y., Moysyuk Y.G.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Kidney transplant recipients may have pre-transplant alloantibodies or develop *de novo* anti-HLA and non-HLA antibodies after transplantation. Although these antibodies may be donor-specific or non-donor-specific, their presence may increase the risk for acute and chronic rejection, thereby decreasing allograft survival. The introduction of high sensitive and specific methods to detect anti-HLA antibodies, both before and after transplantation, will help to define transplant recipients who might be at increased risk for early or late allograft failure. Moreover, knowledge of alloantibody status before transplantation may help to guide the appropriate use of immunomodulatory agents and plasmapheresis to remove anti-HLA antibodies or downregulate their production. The review focuses on the associations between renal graft outcome and pre-transplant and *de novo* alloantibodies.

Key words: kidney transplantation, donor-specific antibodies, anti-HLA antibodies, graft rejection

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки – метод выбора в лечении больных хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, который обеспечивает большую, по сравнению с различными видами диализа, продолжительность жизни реципиента и улучшает ее качество.

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения за 2005 год, в мире ежегодно выполняется около 70 000 операций по трансплантации почки. В течение последних 15 лет значительно улучшились краткосрочные результаты трансплантации почки, уменьшилась частота эпизодов острого отторжения. Это связано с улуч-

Статья поступила в редакцию 17.01.11 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, зав. отделом клинической трансплантологии. Тел. 8-963-644-96-31, e-mail: moysyuktrans@list.ru

шением подготовки пациентов к пересадке почки, совершенствованием хирургической техники забора органов и операции трансплантации и, конечно, с развитием иммуносупрессивной терапии, внедрением новых иммуносупрессивных препаратов в клиническую практику. Несмотря на значительный прогресс, отдаленные результаты пересадки почки нельзя считать удовлетворительными [31].

Ключевую роль в развитии процесса отторжения аллогенного трансплантата играют генетические различия, обуславливающие биологическую несовместимость тканей донора и реципиента [2, 5]. В 1950-е годы, на заре внедрения трансплантации почки в клиническую практику, велись дебаты на тему, какой механизм является ведущим в процессе отторжения? Сторонники гуморальной теории отторжения считали, что это антитела; сторонники клеточной теории – что клетки иммунной системы. Естественно, антитела продуцируются клетками, и с этой точки зрения механизм любого отторжения – клеточный. Принципиальное различие теорий отторжения аллотрансплантата заключается в определении повреждающего фактора: гуморальная теория утверждает, что антитела повреждают трансплантат, а клеточная – что прямое цитотоксическое действие оказывают Т-киллеры, НК-клетки [44]. Сегодня такие споры не ведутся – считается, что оба эти механизма могут быть вовлечены в процесс отторжения по отдельности или, чаще, одновременно [6]. Для эффективной терапии отторжения важным является определение ведущего патогенетического механизма. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики отторжения трансплантата и дифференциальной диагностики между различными его видами является морфологическое исследование [4]. Биоптаты оценивают в соответствии с классификацией Banff [42], и на основе полученных результатов принимается решение о начале и схеме лечения отторжения.

Несмотря на признание важности и клеточно-го, и гуморального звеньев иммунитета в процессе отторжения, долгое время роли антител во всем трансплантационном процессе уделялось, может быть, недостаточное внимание. В последнее время в связи с созданием новых высокочувствительных и специфичных методов идентификации антител и внедрением их в клиническую практику интерес к проблеме возрос. Появилось большое количество публикаций, посвященных участию антител в процессах как острого, так и хронического отторжения аллогенных трансплантатов.

Все антитела, которые могут быть обнаружены в сыворотке реципиента, могут быть сгруппированы по следующим критериям: время появления относительно момента трансплантации, специфичность по отношению к антигенам донора, специфич-

ность по отношению к антигенам HLA-комплекса (табл. 1).

Таблица 1

Классификация антител по времени появления, специфичности к антигенам донора и к HLA-антигенам

I. По времени появления относительно момента трансплантации	
1. Предсуществующие антитела	Антитела, определяемые в сыворотке пациента до трансплантации
2. <i>De novo</i> антитела	Антитела, определяемые в сыворотке реципиента после трансплантации
II. По специфичности по отношению к антигенам донора	
1. Донор-специфические (ДС) антитела	Антитела, связывающие какие-либо антигены донора
2. Не-донор-специфические (не-ДС) антитела	Антитела, не способные связывать никакие антигены донора
III. По отношению к антигенам HLA-комплекса	
1. Анти-HLA-антитела	Антитела, связывающие какие-либо антигены HLA-комплекса
2. Не-анти-HLA-антитела	Антитела, не связывающие никакие антигены HLA-комплекса

Предсуществующие донор-специфические анти-HLA-антитела

В 1936 году P. Goreg в экспериментах по трансплантации опухолей открыл комплекс генов гистосовместимости мышей H-2, а через 20 лет впервые описал антитела к их продуктам [17]. Работы этого выдающегося ученого дали толчок многочисленным исследованиям в разных странах, и вскоре J. Dausset обнаружил антитела к антигенам тканевой совместимости человека (HLA) [12]. Достаточно долго клиническая роль этих антител оставалась неясной. Она прояснилась, когда было обнаружено, что почечный трансплантат, пересаженный пациенту, в кровотоке которого присутствовали антитела против HLA-антигенов донора, отторгается в течение нескольких десятков минут после реперфузии. Функция поврежденного таким образом органа никогда не восстановится. Обусловленное предсуществующими антителами отторжение было названо сверхострым [34].

Стоит особо подчеркнуть, что наиболее частой причиной развития сверхострого отторжения являются анти-HLA-антитела. В 1964 году P. Terasaki и J. McClelland разработали тест комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности [46], а в 1969-м

P. Patel и P. Terasaki внедрили его в клиническую практику [34]. Более 40 лет эта методика была единственной для определения ДС антител и до настоящего времени является самой распространенной для постановки перекрестной пробы (кросс-матч) перед операцией трансплантации. Если почечный трансплантат отторгается до того, как операционная рана ушита, то диагноз сверхострого отторжения очевиден. Однако бывает так, что отторжение происходит уже после закрытия раны, и почка никогда не будет функционировать. Анализ 9483 трансплантаций почки, опубликованный в 1987 году, показал, что первично нефункционирующие трансплантаты составили 8%, если трансплантация почки выполнялась впервые (7788 наблюдений), 14% – если это была повторная пересадка (1471 наблюдение) и 20% – если это была третья трансплантация (224 наблюдения). Во всех случаях органы для пересадки были получены от трупных доноров [23]. Такие большие различия в доле первично нефункционирующих трансплантатов были, очевидно, вызваны развитием сверхострого отторжения. После введения в рутинную практику теста комплемент-зависимой лимфоцитотоксичности, который с высокой степенью точности позволяет до операции исключить из рассмотрения в качестве кандидатов на трансплантацию пациентов с ДС анти-HLA-антителами и таким образом избежать сверхострого отторжения, процент первично нефункционирующих трансплантатов в группе пациентов, впервые перенесших пересадку почки и в группе с повторными трансплантациями, практически не отличается и составляет около 3% [32].

Процесс отторжения трансплантата приводит к сенсibilизации пациента. Один из способов установить наличие и степень сенсibilизации – определение анти-HLA-антител в сыворотке пациента. По данным отечественных авторов, более половины больных, ожидающих повторной пересадки почки, одновременно сенсibilизированы против антигенов HLA класса I и класса II [3]. Причиной образования анти-HLA-антител является не только отторжение ранее пересаженных органов или тканей: беременность, гемотрансфузии [44]. В 1971 году Terasaki впервые показал, что присутствие цитотоксических антител ухудшает результаты трансплантации почки. Пациенты, сенсibilизированные до пересадки почки, имели достоверно более низкую выживаемость трансплантатов. Особенно ярко этот феномен проявляется у пациентов, которые перенесли повторную трансплантацию [45]. Позднее были получены аналогичные результаты [29].

Более 40 лет с момента введения в клиническую практику микролимфоцитотоксического теста методы определения предсуществующих анти-

HLA-антител постоянно совершенствовались. До полненькая анти-человеческим глобулином комплемент-зависимая цитотоксичность (anti-human globulin-augmented complement-dependent cytotoxicity, АНГ-CDC) – более чувствительный метод постановки перекрестной пробы, в настоящее время используется во многих центрах при проведении предоперационного кросс-матча [16]. Еще большую чувствительность продемонстрировал проточноцитометрический кросс-матч (flow cytometry crossmatch). Стоит отметить, что внедрение этого метода в клиническую трансплантацию сопровождалось энергичными дебатами. Многие считали, что этот тест «слишком чувствительный» для постановки кросс-матча у несенсибилизированных пациентов и при рутинном применении может исключать подходящие пары «донор – реципиент». Однако проведенные исследования убедительно показали: результаты трансплантации в группе пациентов с положительным проточноцитометрическим кросс-матчем хуже, чем в группе, где этот тест был отрицательным [10].

В 1998 г. было объявлено о создании новой мультиплексной технологии определения анти-HLA-антител, основанной на применении очищенных молекул HLA, сорбированных на микросферах (HLA-coated microspheres) [36]. Если микросферы помечены флюорохромами, их можно регистрировать проточноцитометрическим методом. Эта технология позволяет проводить кросс-матч между сывороткой реципиента и HLA-антигенами донора, сорбированными на микросферах. Также данный метод позволяет определять процент панель-реактивных антител (ПРА) и специфичность анти-HLA-антител. Кроме высокой чувствительности этот метод обладает еще одним важным преимуществом: отсутствует необходимость в клетках донора. Однако он не способен заменить классическую перекрестную пробу с использованием донорских лимфоцитов, так как не регистрирует антитела к не-HLA-антигенам, которые присутствуют на мембране клеток донора [35].

Достоинства и недостатки каждого из трех методов определения анти-HLA-антител приведены в табл. 2.

Таким образом, мультиплексная технология с применением микросфер с сорбированными на них HLA-антигенами является наиболее приемлемой техникой для определения ПРА и, что особенно важно, ДС анти-HLA-антител и может быть использована в качестве скринингового теста для выявления в «листе ожидания» пациентов с высоким иммунологическим риском [39].

Заметим, что уровень предсуществующих анти-HLA-антител и их специфичность не являются стабильными, а способны изменяться с течением времени, причем нередко такие колебания имеют

Таблица 2

Методы определения анти-HLA-антител

Метод		Достоинства	Недостатки	
Серологический	Микролимфоцитотоксический тест и его модификации	Доступная и простая техника постановки реакции. «Золотой стандарт» постановки кросс-матча	Необходимы жизнеспособные лимфоциты донора. Определение только антител, активирующих комплемент. Относительно невысокая чувствительность	
	Протоchno-цитометрический	Более высокая чувствительность по сравнению с микролимфоцитотоксическим тестом. Позволяет определять и комплемент-зависимые, и комплемент-независимые антитела. Возможно использование для постановки кросс-матча	Необходимы жизнеспособные лимфоциты донора. Из-за высокой чувствительности при использовании для постановки кросс-матча существует высокая вероятность ложноположительных результатов	
Твердофазный	Иммуноферментный анализ	Наивысшая чувствительность. Отсутствует необходимость в жизнеспособных лимфоцитах донора. Позволяет определять антитела к антигенам HLA I и II класса, активирующие и неактивирующие комплемент антитела	При постановке перекрестной пробы определяются только анти-HLA-антитела. Возможно незначительное искажение результатов из-за различий между концентрациями антигена на поверхности мембраны лимфоцита и на микросфере или микролунке	
	Мультиплексный			Протоchnая цитометрия
				Luminex

волнообразный, сезонный характер [1]. Следовательно, определение уровня предсуществующих антител и их HLA-специфичности должно периодически повторяться в течение всего времени пребывания пациента в «листе ожидания».

De novo донор-специфические и не-донор-специфические анти-HLA-антитела

В период с 1987 по 2010 гг. было выполнено более 20 исследований, целью которых было установить влияние *de novo* антител, появившихся у несенсибилизированных до трансплантации пациентов, на частоту отторжений и выживаемость трансплантатов. Однако в силу того, что в каждом из них были использованы разные методы идентификации антител, выбраны разные конечные точки и исследования проводились на разных сроках после трансплантации, частота обнаружения *de novo* анти-HLA-антител (речь идет как о ДС антителах, так и о не-ДС анти-HLA-антителах) лежала в чрезвычайно широких пределах: от 1,6% [48] до 56% [13].

Особенный интерес представляют работа Hourmant et al. В это исследование было включено 1229 реципиентов почки, не сенсибилизированных до трансплантации и имевших отрицательный предоперационный кросс-матч, выполненный по методике микролимфоцитотоксического теста. Присутствие в сыворотке реципиентов ДС антител определялось с помощью микролимфоцитотоксического теста и твердофазных методик: иммуноферментного анализа (ELISA), мультиплексной технологии (Luminex Flow Specific Beads). ДС анти-HLA-антитела были обнаружены у 68 (6,2%). ДС антитела к HLA-антигенам I класса были обнару-

жены у 1 обследуемого, II класса – у 67. У 140 пациентов были обнаружены *de novo* не-ДС анти-HLA-антитела. Пациенты без ДС анти-HLA-антител имели достоверно лучшую функцию трансплантатов и их выживаемость при сроках от 1 года до 30 лет после пересадки [22].

Ряд исследований показал четкую связь между развитием острого отторжения и наличием *de novo* ДС анти-HLA-антител [41]. В проспективном исследовании Piazza et al [37] участвовали 120 не-сенсибилизированных до трансплантации реципиентов почки. Сыворотку у больных собирали в течение 1 года после трансплантации и проводили протоchno-цитометрический кросс-матч и идентификацию антител с помощью FlowPRA. У 24,2% пациентов были обнаружены ДС анти-HLA-антитела, и в большинстве случаев они появлялись в течение первых 3 месяцев после трансплантации. Пациенты с анти-HLA антителами (и ДС, и не-ДС) по сравнению с пациентами без анти-HLA антител достоверно чаще переносили острое отторжение (62% против 13%), у них чаще происходили утраты трансплантатов (34% против 1%) и имелся более высокий уровень сывороточного креатинина ($2,5 \pm 1,3$ мг/дл против $1,7 \pm 0,5$ мг/дл).

Zhang et al [50] провели проспективное исследование, в которое включили 49 реципиентов почки высокого иммунологического риска. Для обнаружения анти-HLA-антител использовали твердофазные методики: иммуноферментный анализ (ELISA) и мультиплексную технологию Luminex Flow Specific Beads. Все реципиенты имели отрицательный предоперационный кросс-матч (микролимфоцитотоксический тест), флоуцитометрический Т- и В-кросс-матчи, за исключением одного пациента, который имел положительный флоуцитометриче-

ский Т-кросс-матч. В посттрансплантационном периоде у 22,4% (11 пациентов; 5 – класс I, 3 – класс II, 3 – и класс I, и класс II) обследуемых были обнаружены ДС анти-HLA-антитела, а у 38,8% – не-ДС анти-HLA-антитела. 10 из 11 пациентов (90,9%) с ДС анти-HLA-антителами перенесли в послеоперационном периоде острое клеточное и/или гуморальное отторжение.

В течение многих лет предпринимались попытки обнаружить анти-HLA антитела в биопсийном материале трансплантатов почки во время острого отторжения. Поиск IgG или IgM антител с помощью иммунофлюоресцентного анализа был безуспешен. Прорыв был совершен в 1993 году, когда Feucht et al. [14] показали, что конечный продукт активации системы комплемента – фракция C4d – может быть идентифицирован в перитубулярных капиллярах. Молекулы C4d были обнаружены в 51 из 93 трансплантатов почки с дисфункцией. Через 8 лет – в 2001 году – та же исследовательская группа представила убедительное доказательство, что антитела вызывают раннее повреждение трансплантата [26]. Было показано, что выживаемость трансплантатов с наличием C4d компонента комплемента в перитубулярных капиллярах достоверно ниже, чем без него. У 14 из 18 пациентов с C4d были обнаружены антитела к DR-антигенам; у 30 пациентов без антител к HLA-антигенам только у 11 был выявлен C4d-компонент комплемента в биоптатах ($p = 0,008$). Таким образом, можно говорить о связи между присутствием анти-HLA-антител в сыворотке реципиента почки и C4d в трансплантате.

Интересен факт, что в сыворотке реципиентов, отторгающих почечный трансплантат, довольно редко обнаруживаются ДС анти-HLA-антитела, гораздо чаще это не-донор-специфическая популяция. Как правило, ДС анти-HLA-антитела можно обнаружить в сыворотке пациента уже после отторжения [27].

Согласно гипотезе R. Pei и соавт., в течение процесса отторжения донор-специфическая часть анти-HLA-антител фиксируется на антигенах трансплантата, и поэтому их обнаружение в периферической крови невозможно. Наличие не-ДС анти-HLA-антител в сыворотке больного отражает активацию плазматических клеток. Таким образом, не-ДС-антитела, напрямую не участвуя в процессе отторжения и не повреждая трансплантат, могут служить своего рода маркером активации иммунной системы реципиента, и такое состояние должно обращать на себя внимание врача [35].

В уже упомянутой работе Hourmant, в которой обследовано 1229 реципиентов почки на сроках более 1 года после трансплантации, было показано, что независимо от донор-специфичности пациенты с анти-HLA-антителами имели достоверно более

низкую выживаемость трансплантатов, худшую функцию и более высокую частоту острых отторжений, чем пациенты без анти-HLA-антител [22].

В 2004 году было проведено мультицентровое проспективное исследование влияния анти-HLA-антител на выживаемость трансплантата почки [47]. У 14,7% из 2185 несенсибилизированных до операции пациентов в течение первого года после трансплантации были обнаружены *de novo* анти-HLA-антитела. 8,6% пациентов с *de novo* анти-HLA-антителами потеряли свои трансплантаты в течение 1 года, и только 3,0% трансплантатов у реципиентов без антител были утрачены в течение 1 года.

Предсуществующие и *de novo* не-анти-HLA-антитела

Редко острое гуморальное отторжение возникает у реципиентов почки, у которых в сыворотке крови отсутствуют ДС анти-HLA-антитела. В части этих случаев при использовании более чувствительных методов удается обнаружить ДС анти-HLA-антитела. Однако иногда обнаруживаются не-анти-HLA-антитела, которые могут быть направлены против поверхностных структур эндотелиальных клеток, моноцитов или рецепторов ангиотензина II. Так, Opelz [33] анализировал результаты трансплантаций почки от HLA-идентичных сиблингов. Реципиенты, у которых отсутствовали предсуществующие ПРА, имели достоверно более высокую (72,4%) 10-летнюю выживаемость трансплантатов, чем реципиенты с уровнем ПРА от 1 до 50% (63,3%) и чем реципиенты с ПРА > 50% (55,5%). Это наблюдение показывает участие ДС не-анти-HLA-антител в процессе хронического отторжения трансплантата. Было доказано, что антиэндотелиальные/антимоноцитарные антитела могут вызывать сверхострое отторжение, однако это довольно редкая ситуация [40].

Антигены MICA и MICB (MHC class I chain-related antigen A и MHC class I chain-related antigen B) – продукты высокополиморфных генов HLA I класса, которые расположены в близости от В-локуса HLA, кодируют поверхностные клеточные гликопротеины на эндотелиальных клетках, моноцитах, эпителиальных клетках кишечника и фибробластах, но не на лимфоцитах [43]. Экспрессия MICA и MICB обнаружена в биоптатах трансплантированной почки в случае острого или хронического отторжения [19]. Mizutani et al. проведено сравнение 39 несенсибилизированных до трансплантации пациентов, которые пережили острое отторжение, с 26 также несенсибилизированными до пересадки пациентами без острого отторжения в анамнезе. Выживаемость трансплантатов в обеих группах была не менее 1000 дней. Анти-HLA-антитела определя-

ли с помощью проточноцитометрического метода (FlowPRA), а антитела к МІСА – с помощью реакции цитотоксичности на рекомбинантных линиях клеток. Комбинация «IgG анти-НІА-антитела + антитела к МІСА» достоверно чаще определялась в группе пациентов, перенесших отторжение (77% против 42% в группе без отторжений). Комбинация «IgG или IgM анти-НІА-антитела + антитела к МІСА» также чаще встречалась в группе с отторжениями, чем в группе без отторжений (95% против 58% соответственно). Авторы предполагают, что в связи с высокой полиморфностью МІСА и МІСВ и их экспрессией на эндотелиальных клетках они могут быть мишенью для антител, индуцирующих отторжение [15, 38].

В силу того что эндотелиальные антигены отсутствуют на мембране лимфоцитов, то присутствие в сыворотке реципиента ДС антиэндотелиальных антител даже в высоком титре не влияет на результат перекрестной пробы. Weimer et al. [9] предложили метод определения ДС антител к эндотелиальным клеткам донора. Для выделения циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из периферической крови донора используются микросферы с сорбированными на них антителами к поверхностному эндотелиальному антигену Tie-2. Далее проводили стандартный кросс-матч с лимфоцитами донора и дополнительно ставили перекрестную пробу между сывороткой реципиента и выделенными предшественниками эндотелиальных клеток донора. Эта методика представляется перспективной, и, возможно, ее применение позволит сократить количество гуморальных отторжений [24].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Долгое время наличие в сыворотке потенциального реципиента почки ДС анти-НІА-антител являлось определенным барьером к проведению трансплантации. Сейчас сенсibilизированным пациентам с предсуществующими антителами в большинстве случаев может быть проведена десенсibilизация и далее – успешная пересадка [8]. Более того, для лечения острого гуморального отторжения используются те же методы. Как правило, это комплекс мер, в котором можно выделить два принципиальных направления: 1) элиминация антител физико-химическими методами (плазмаферез, сорбционные методики); 2) иммуномодулирующая терапия, дополненная мероприятиями, направленными на деплецию В-клеток.

Для элиминации или уменьшения титра антител используются сеансы плазмафереза и внутривенное введение сывороточных иммуноглобулинов. В качестве анти-В-клеточной терапии может быть проведена спленэктомия или введение анти-CD-20

моноклональных антител – ритуксимаб (rituximab). Это эффективные средства, которые дают неплохие результаты, однако они не могут считаться универсальной терапией [7, 49].

Известно, что В-клетки могут дифференцироваться в долгоживущие плазматические клетки (их часто называют «клетками памяти»), которые мигрируют в костный мозг. Ни спленэктомия, ни анти-CD-20 моноклональные антитела не влияют на популяцию плазматических клеток. Предполагается, что лекарственный агент, целенаправленно действующий на «клетки памяти», будет эффективен как в случае предтрансплантационной десенсibilизации, так и для лечения гуморального отторжения [21].

Ингибитор протеасом бортезомиб (bortezomib), изначально созданный как антиретровирусный препарат, позже показал свои противоопухолевые свойства и в настоящее время используется в гематологии для лечения множественной миеломы. В отличие от ритуксимаба, бортезомиб обладает про-апоптотическим действием, направленным на секретирующие антитела плазматические клетки. Этот механизм может быть использован для индукции апоптоза в плазматических клетках – продуцентах анти-НІА-антител [21, 25].

С 2009 года некоторые зарубежные центры трансплантации почки включили бортезомиб в свои протоколы предоперационной десенсibilизации и лечения острого гуморального отторжения. В связи с тем, что опыт применения данного препарата небольшой, нельзя делать далеко идущих выводов. Однако в ряде работ была показана его высокая эффективность [18, 20, 30].

Очевидно одно: не зависимо от комбинаций лекарственных агентов, доз препаратов, режимов их введения и количества сеансов плазмафереза мониторинг предсуществующих или *de novo* анти-НІА-антител – ключевой момент в контроле эффективности и десенсibilизации, а также лечения гуморального отторжения. Раннее обнаружение *de novo* анти-НІА-антител у реципиентов почки позволяет начать соответствующую терапию в упреждающем режиме, не дожидаясь развития клинических признаков отторжения.

Кроме того, еще в момент постановки в «лист ожидания» и непосредственно во время ожидания донорского органа определение предсуществующих анти-НІА-антител и их донор-специфичности позволяет распределить пациентов по уровню иммунологического риска, если необходимо провести десенсibilизирующую терапию, проводить подбор органа, ориентируясь не только на максимальное совпадение НІА-фенотипов донора и потенциального реципиента, но и на наличие у последнего антител к определенным лейкоцитарным антигенам. Также это позволяет определить режим индукционной и,

может быть, поддерживающей иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

По мнению многих авторов, наиболее приемлемой с точки зрения чувствительности, специфичности и достоверности результатов методикой определения предрасполагающих и *de novo* анти-НЛА-антител является метод с применением микросфер с сорбированными на них очищенными НЛА-антигенами (Flow Specific Beads) [11, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня предрасполагающих антител и их донор-специфичности – один из ключевых моментов в предтрансплантационной подготовке пациентов. Тем более что в последнее время все чаще и чаще приходится выполнять повторные трансплантации, и именно для этой когорты пациентов мониторинг предрасполагающих антител особенно важен. Однако наличие в сыворотке потенциального реципиента как ДС, так и не-ДС антител, не должно становиться абсолютным противопоказанием к трансплантации. Это лишь означает, что иммунологический мониторинг в послеоперационном периоде должен быть более интенсивным, чем в случае несенсибилизированного пациента. Кроме того, в настоящее время существуют методики и разрабатываются протоколы предоперационной подготовки таких пациентов: плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов, применение моно- и поликлональных антилимфоцитарных антител.

Обнаружение *de novo* ДС антител у реципиентов почки со стабильной функцией является прогностическим признаком развития хронического отторжения – основной причины поздних дисфункций и утраты трансплантированной почки. В этом случае также существуют способы поддержания функции пересаженной почки: модификация иммуносупрессии, применение сорбционных методик. Определение *de novo* антител должно быть включено в протокол послеоперационного наблюдения за реципиентом почки, носить скрининговый характер и периодически повторяться в зависимости от времени, прошедшего с момента трансплантации и функции органа.

Таким образом, определение предрасполагающих антител и при необходимости десенсибилизация улучшают краткосрочные результаты, а мониторинг в посттрансплантационном периоде и основанная на его результатах коррекция иммуносупрессии являются многообещающим подходом к улучшению отдаленных результатов трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамов В.Ю. и соавт.* Ретроспективный анализ изменений в течение одного года содержания и специфичности предрасполагающих антител // Международный нефрологический симпозиум «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности». М. 1998. С. 105–106.
2. *Зарецкая Ю.М.* Роль большого комплекса гистосовместимости в выживаемости аллогенного трансплантата // Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина, 1983. С. 108–125.
3. *Морозова В.В. и соавт.* Более половины больных, ожидающих повторной пересадки почки, одновременно сенсибилизированы против антигенов НЛА класса I и класса II // Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы). М. 2007. С. 163–164.
4. *Ильинский И.М. и соавт.* Патоморфология трансплантированных органов // Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М. 2006. С. 472–538.
5. *Снелл Д., Доссе Ж., Нэтенсон С.* Совместимость тканей. М.: «Мир». 1979. 501 С.
6. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2003.
7. *Akalin E. et al.* Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3 (4). P. 1160–1167.
8. *Bartel G. et al.* Peritransplant immunoadsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (9). P. 2033–2042.
9. *Breimer M.E. et al.* Multicenter evaluation of a novel endothelial cell crossmatch test in kidney transplantation // Transplantation. 2009. Vol. 87 (4). P. 549–556.
10. *Bryan C.F. et al.* Long-term graft survival is improved in cadaveric renal retransplantation by flow cytometric crossmatching // Transplantation. 1998. Vol. 66 (12). P. 1827–1832.
11. *Cinti P. et al.* Alloantibodies and outcomes of deceased donor kidney allografts // Hum. Immunol. 2009. Vol. 70 (8). P. 651–654.
12. *Dausset J., H. Brecy.* Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins // Nature. 1957. Vol. 180 (4599). P. 1430.
13. *Davenport A. et al.* Development of cytotoxic antibodies following renal allograft transplantation is associated with reduced graft survival due to chronic vascular rejection // Nephrol. Dial. Transplant. 1994. Vol. 9 (9). P. 1315–1319.
14. *Feucht H.E. et al.* Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss // Kidney Int. 1993. Vol. 43 (6). P. 1333–1338.
15. *Gautier A.C. et al.* MICA compatibility and immunization in third kidney transplantations // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41 (2). P. 663–665.
16. *Gebel H.M., Lebeck L.K.* Crossmatch procedures used in organ transplantation // Clin. Lab. Med. 1991. Vol. 11 (3). P. 603–620.
17. *Gorer P.A., Amos D.B.* Passive immunity in mice against C57BL leukosis E.L. 4 by means of iso-immune serum // Cancer Res. 1956. Vol. 16 (4). P. 338–343.

18. *Hamawi K. et al.* Use of bortezomib for treatment of antibody mediated rejection in kidney transplant recipients-case report // *Clin. Transpl.* 2009. P. 407–414.
19. *Hankey K.G. et al.* MIC expression in renal and pancreatic allografts // *Transplantation.* 2002. Vol. 73 (2). P. 304–306.
20. *Hardinger K.L., Alford K., Murillo D.* Bortezomib for acute humoral rejection in two repeat transplant recipients // *Clin. Transpl.* 2009. P. 479–483.
21. *Heidt S. et al.* Bortezomib affects the function of human B cells: possible implications for desensitization protocols // *Clin. Transpl.* 2009. P. 387–392.
22. *Hourmant M. et al.* Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (9). P. 2804–2812.
23. *Iwaki Y. et al.* Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19 (1 Pt 1). P. 764–746.
24. *Jordan S.C. et al.* Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25 (10). P. 2035–2045; quiz 2045–2048.
25. *Lachmann N. et al.* Antihumoral rejection therapy by proteasome inhibitor bortezomib: a case series // *Clin. Transpl.* 2009. P. 351–358.
26. *Lederer S.R. et al.* Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59 (1). P. 334–341.
27. *Lee P.C. et al.* All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies // *Transplantation.* 2002. Vol. 74 (8). P. 1192–1194.
28. *Lee P.C. et al.* HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss // *Transplantation.* 2009. Vol. 88 (4). P. 568–574.
29. *Lefaucheur C. et al.* Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21 (8). P. 1398–1406.
30. *Mai H.L. et al.* Bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection—a report of 3 cases // *Clin. Transpl.* 2009. P. 361–368.
31. *Meier-Kriesche H.U., Schold J.D., Kaplan B.* Long-term renal allograft survival: have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1289–1295.
32. *Nishikawa K., Terasaki P.I.* Annual trends and triple therapy – 1991–2000 // *Clin. Transpl.* 2001. P. 247–269.
33. *Opelz G.* Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies // *Lancet.* 2005. Vol. 365 (9470). P. 1570–1576.
34. *Patel R., Terasaki P.I.* Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 1969. Vol. 280 (14). P. 735–739.
35. *Pei R. et al.* Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (1). P. 43–49.
36. *Pei R. et al.* Simultaneous HLA Class I and Class II antibodies screening with flow cytometry // *Hum. Immunol.* 1998. Vol. 59 (5). P. 313–322.
37. *Piazza A. et al.* Posttransplant donor-specific antibody characterization and kidney graft survival // *Transpl. Int.* 2000. Vol. 13. Suppl. 1. P. S439–S443.
38. *Racca A.L. et al.* Expression of HLA-G and MICA mRNA in renal allograft // *Transpl. Immunol.* 2009. Vol. 21 (1). P. 10–12.
39. *Riethmuller S. et al.* Donor-specific antibody levels and three generations of crossmatches to predict antibody-mediated rejection in kidney transplantation // *Transplantation.* 2010. Vol. 90 (2). P. 160–167.
40. *Rodriguez P.C. et al.* Detection of alloantibodies against non-HLA antigens in kidney transplantation by flow cytometry // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14 (5). P. 472–478.
41. *Sanchez-Fructuoso A.I. et al.* De novo anti-HLA antibodies in renal allograft recipients: a cross-section study // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42 (8). p. 2874–2876.
42. *Solez K. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8 (4). P. 753–760.
43. *Sumitran-Holgersson S. et al.* Identification of the non-classical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts // *Transplantation.* 2002. Vol. 74 (2). P. 268–277.
44. *Terasaki P.I.* Humoral theory of transplantation // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 665–673.
45. *Terasaki P.I., Kreisler M., Mickey R.M.* Presensitization and kidney transplant failures // *Postgrad. Med. J.* 1971. Vol. 47 (544). P. 89–100.
46. *Terasaki P.I., McClelland J.D.* Microdroplet assay of human serum cytotoxins // *Nature.* 1964. Vol. 204. P. 998–1000.
47. *Terasaki P.I., Ozawa M.* Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (3). P. 438–443.
48. *Worthington J.E. et al.* Posttransplantation production of donor HLA-specific antibodies as a predictor of renal transplant outcome // *Transplantation.* 2003. Vol. 75 (7). P. 1034–1040.
49. *Yuan X.P. et al.* Kidney transplant in highly sensitized patients after desensitization with plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin // *Exp. Clin. Transplant.* 2010. Vol. 8 (2). P. 130–135.
50. *Zhang, Q. et al.* Development of posttransplant antidonor HLA antibodies is associated with acute humoral rejection and early graft dysfunction // *Transplantation.* 2005. Vol. 79 (5). P. 591–598.

ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ В НУЛЕВЫХ БИОПТАТАХ ДОНОРСКИХ ПОЧЕК И ОДНОЧАСОВЫХ БИОПТАТАХ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК

Арефьев М.Л.¹, Минина М.Г.^{2, 3}, Ильинский И.М.^{1, 3}

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

² Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов I МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

В статье анализируются имеющиеся в современной литературе по трансплантологии данные о нулевых биопсиях донорских почек и одночасовых биопсиях аллотрансплантированных почек. Подробно рассматриваются вопросы преexistentной патологии и ее роль в дальнейшей судьбе трансплантатов, приведены гистологические аспекты пригодности донорских почек к трансплантации.

Ключевые слова: нулевые биоптаты, одночасовые биоптаты, донорские почки, аллотрансплантированные почки, преexistentная патология

PREEXISTING PATHOLOGY IN ZERO BIOPSIES DONOR KIDNEYS AND IN ONE-HOUR BIOPSIES OF KIDNEY ALLOGRAFTS

Arefjev M.L.¹, Minina M.G.^{2, 3}, Iljinsky I.M.^{1, 3}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Moscow coordinating centre of organ donation, Moscow

³ Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

In the following paper we present the detailed analysis of data available in the literature concerning the «zero» biopsies of donor kidneys and «hour» biopsies of kidney allografts. With attention we take a look on a previously existed pathology of cadaver kidneys discovered through biopsies. We try to define the role of preexistent pathology in the following results of transplantation. Moreover we describe the histologic criteria of suitability of cadaver kidneys for transplantation.

Key words: «zero» biopsies, «hour» biopsies, donor kidney allografts, preexistent pathology

Нулевые биопсии (НБ) – это получение материала **донорской почки (ДП)** до ее трансплантации. Одночасовые биопсии (ЧБ) – интраоперационные биопсии уже не ДП, а **аллотрансплантированной почки (АТП)**, и они выполняются после окончания основных этапов операции, перед наложением швов на операционную рану. Название «одночасовая» биопсия условно и зависит от временного интервала, не превышающего одного часа между пуском почки в кровотока до окончания наложения мочеточничко-пузырного анастомоза с последующим выполнением биопсии.

Ранее НБ и ЧБ выполняли для изучения развития патологии в ДП в зависимости от методов их консервации. Позднее по результатам исследования НБ и ЧБ пытались найти морфологические показатели, определяющие отдаленную функцию АТП. Однако такие критерии не удалось выявить. Так, С.В. Andersen et al. [2] в ЧБ не обнаружил гистологических и иммуногистохимических признаков, по которым можно было бы прогнозировать у пациентов развитие острого отторжения (ОсОт) и исход трансплантации. М.С. Vazquez с соавт. [45] на основании

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии ФГУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова». **Тел.** 8-926-811-84-55, **e-mail:** iiljinsky@mail.ru

изучения 67 ЧБ также приходит к выводу о том, что эти исследования не эффективны с точки зрения прогноза функции АТП через один год после операции, так как отсутствует корреляция между морфологическими данными и параметрами почечной функции. E. Rokona с соавт. [30–32] также считает, что исследование НБ ДП дает ограниченную информацию для решения вопроса об их пригодности для трансплантации.

Тем не менее продолжалось изучение влияния факторов, связанных с донором, на основании гистологических изменений в материале НБ ДП и ЧБ АТП. Целью большинства этих исследований, которые во многих центрах относятся к рутинным методам, также является прогнозирование функции АТП в отдаленные сроки после операции. В хронической дисфункции АТП играет роль патология трех основных гистологических структур почки: гломерулосклероз, артериосклероз и тубулоинтерстициальное повреждение, которые подразделяются на интерстициальный фиброз и атрофию канальцев.

Актуальность исследования НБ и ЧБ донорских почек возросла в связи с увеличением использования органов доноров с расширенными критериями (ДРК). Во многих трансплантационных центрах НБ и ЧБ выполняют по протоколу, и их количество возрастает [43]. Биопсии ДП стали ключом для отбора подходящих органов ДРК. Основными микроскопическими показателями при оценке таких биоптатов являются следующие: процент гломерулосклероза, степень артериосклероза и интерстициального фиброза. Однако еще не разработаны количественные показатели склероза гистологических структур, определяющие возможность или, напротив, нецелесообразность использования почки для пересадки. Основная причина противоречивого взгляда на результаты исследования биопсий почек до их трансплантации заключается в ограниченности наших знаний о влиянии возрастных изменений в почках на их функцию.

По данным D. Verran с соавт. [46], который проанализировал Lifelink Organ Donation Network и ANZDATA регистр, оказалось, что количество НБ в последние годы увеличилось с 0,8 до 15,6% ($P = 0,01$). Отказ от трансплантации почки на основании результатов исследования НБ увеличился незначительно и составил 1,9%, а по другим причинам – 3,8%. Исследование НБ, выполненных по протоколу, показало, что у 70% ДРК гломерулосклероз был менее 20%. У доноров, у которых была выполнена НБ по протоколу, чаще была отсроченная функция трансплантата (ОФТ) и первично нефункционирующие трансплантаты (ПНФТ). Однако однолетняя выживаемость АТП существенно не различалась [46].

Противоположно мнению других авторов. Так, R. Ugarte с соавт. [44] связывает не только начальную функцию, но также и функцию трансплантатов через полгода, год и шесть лет со степенью тяжести гистологических изменений в НБ ДП. R.S. Sung с соавт. [39] также большое значение придает данным НБ, однако считает, что степень гломерулосклероза определяет отказ от трансплантации, но не имеет последовательной связи с функциональной недостаточностью АТП. По мнению же D. Anglicheau с соавт. [3] (2008), при оценке функциональной полноценности почек ДРК большее значение имеют данные гистологического исследования претрансплантационной биопсии, чем клинические данные о доноре.

D.R. Kuypers с соавт. [18] исследовал возможность прогнозирования патологии АТП через три месяца после операции на основании исследования НБ ДП. В биоптатах АТП ($n = 112$), полученных по протоколу через три месяца после трансплантации, оценивали хронические повреждения по схеме Банффа и проводили многофакторный анализ с донорскими факторами, гистологией НБ, предшествующей сенсбилизацией реципиента, ишемией, послеоперационными факторами и последующими осложнениями (ОФТ и ОсОт). Отсроченная функция трансплантата была у 49% пациентов, причем тесно связана с хроническими тубулоинтерстициальными повреждениями в биоптатах, выполненных через три месяца после операции. Отсроченная функция трансплантата коррелировала с ОКН в НБ и с количеством эпизодов ОсОт, а также со степенью хронического гломерулита, хронического интерстициального фиброза и атрофией канальцев в биоптатах через три месяца после трансплантации. Многофакторный анализ показал, что атрофия канальцев в НБ ДП была предиктором сосудистой болезни, ОФТ и сосудистого типа ОсОт в течение первых трех месяцев ($P < 0,05–0,001$). Интерстициальный фиброз не был связан с фиброзом в НБ, но коррелировал с ОФТ, донорским возрастом и сосудистым отторжением ($P < 0,05–0,001$). Сосудистая болезнь в НБ коррелировала со склерозом интимы артерий ($r = 0,36$, $P < 0,01$) и гиалинозом артериол ($r = 0,54$, $P < 0,001$) в биоптатах через три месяца после операции. Это исследование показало, что качество ДП прогнозирует гистологические изменения в трансплантате через три месяца после операции [18].

Даже у пациентов молодого возраста, у которых отсутствовали эпизоды ОсОт и была стабильная функция трансплантата, в биоптатах, выполненных по протоколу через год после операции, имеет место интерстициальный фиброз. Наличие хронической трансплантационной нефропатии с васкулопатией в таких биоптатах является плохим прогностическим признаком длительности выживания АТП [37].

В некоторых центрах трансплантации органов по протоколу выполняют ЧБ и биопсии АТП через год после операции. Практически во всех биоптатах через год после операции по сравнению с исходными биоптатами было выявлено повышение CADI. Повышение индекса было более значительным при развитии хронического отторжения [19, 20].

В двух мультицентровых исследованиях микрофенолата мофетила у больных с АТП выполняли по протоколу не только базовые биопсии, но также через год и три года после операции. Биоптаты были закодированы и вслепую оценены двумя патологами, которые подсчитывали Индекс хронического повреждения аллотрансплантата (Chronic Allograft Damage Index – CADI). Через год только у 20% пациентов увеличился серологический уровень креатинина (более 1,5 мг/100 мл), тогда как в биоптатах у 60% пациентов было повышение CADI (более 2.0). Если в базовых биоптатах в среднем CADI был $1,3 \pm 1,1$, то через год произошло увеличение до $3,3 \pm 1,8$, а через три года – до $4,1 \pm 2,2$. Через один год пациенты были разделены на три группы: 1) CADI менее 2; 2) CADI от 2 до 3,9; 3) CADI более 3,9. Первые две группы имели нормальный уровень креатинина ($1,4 \pm 0,3$ и $1,5 \pm 0,6$ мг/дл), а третья группа – патологический уровень креатинина ($1,9 \pm 0,8$ мг/дл). Через три года в первой группе пациентов не было потери АТП, во второй группе – шесть (4,6%) АТП прекратили функционировать, а в третьей группе – 17 (16,7%) АТП [51].

J. Szanya с соавт. [40] исследовал ЧБ АТП 65 пациентов. На основании исследования ЧБ ДП были разделены на пять групп. В 38% не было выявлено никаких патоморфологических изменений (группа 1). Значительный артериосклероз был в 31% ДП (группа 2). Острый канальцевый некроз (21,5%), тубулоинтерстициальный нефрит (6,2%) или гломерулонефрит (3,1%) был обнаружен в остальных биоптатах (группы 3–5). В последующем (в среднем через 336 посттрансплантационных дней) было выполнено 50 повторных биопсий. Данные перекрестной пробы, отношение возраста донора к возрасту реципиента, время холодовой и тепловой ишемии были статистически сопоставимы во всех группах. Результаты исследования показали:

- более высокие показатели креатинина были у пациентов, получивших почки, в которых был артериосклероз ($p < 0,05$);
- более нежизнеспособными были почки и более длинный период ОФТ при ОКН;
- более высокий креатинин и ОсОт, что потребовало возобновление проведения гемодиализа, наблюдали у четырех пациентов с тубулоинтерстициальным нефритом;
- при гломерулонефрите ДП была ОФТ.

S. Sund с соавт. [38] сравнивал изменения в ЧБ и биоптатах, полученных по протоколу через одну неделю и один год после операции, у пациентов с АТП от живых доноров и оценивал возможность прогнозирования поздних изменений. Полуколичественные данные, полученные при исследовании ЧБ и биоптатов, полученных через один год после операции, были соотнесены с функцией АТП через один и три года после операции. Авторы нашли значительное увеличение степени склероза клубочков ($P < 0,001$), интерстициального фиброза и атрофии канальцев ($P = 0,002$) и инфильтрации интерстиция мононуклеарными клетками ($P = 0,003$) через один год после трансплантации по сравнению с начальными изменениями, выявленными при исследовании ЧБ. Было отмечено увеличение артериосклероза ($P = 0,028$) и гиалиноза артериол ($P = 0,006$) по сравнению с биоптатами, выполненными через одну неделю после трансплантации почки. Электронная микроскопия показала в двух наблюдениях возвратный гломерулонефрит. Сравнение сосудистых изменений в ЧБ и однонедельных биоптатах дало низкий уровень воспроизводимости, вероятно, из-за ошибки выборочного исследования. Результаты исследования ЧБ не давали возможности прогнозирования функции трансплантата в отдаленные сроки. Исследование биоптатов, полученных через год после операции, показало, что интерстициальный фиброз и атрофия канальцев значительно коррелируют с креатинином сыворотки ($P = 0,007$) и скоростью гломерулярной фильтрации через год после операции ($P < 0,001$) и креатинином сыворотки крови через три года ($P = 0,011$) и совокупной дозой метилпреднизолона, принятой в течение первого года после трансплантации ($P = 0,004$). Однако креатинин сыворотки крови через год был наиболее точным показателем функции трансплантата через три года после операции ($P < 0,001$). Возраст доноров коррелировал с функцией трансплантата через три года ($P = 0,013$), но не через год после трансплантации [38]. Авторы приходят к заключению, что морфологические изменения в ЧБ АТП от живых доноров становятся более явными в биоптатах, полученных через год после операции при хорошо функционирующих трансплантатах.

В связи с тем, что в поздние сроки после операции на функцию АТП влияют многие факторы, не связанные со структурно-функциональным состоянием ДП, имеется большая вариабельность результатов трансплантации в пределах групп пациентов со сходными типами хронических гистологических изменений.

Таким образом, по результатам исследования НБ и/или ЧБ прогнозировать отдаленные результаты АТП представляется весьма сомнительной задачей.

Однако трудно переоценить роль базовых биопсий, когда они выполняются с другими протокольными биопсиями в более поздние сроки. Если отсутствуют морфологические данные НБ или ЧБ, то при интерпретации результатов исследования биоптатов АТП в отдаленном периоде возрастные изменения почек пожилых доноров могут быть ошибочно расценены как проявление хронического отторжения [42].

Предсуществующая патология почек ДРК связана или с возрастными изменениями, или с заболеваниями донора, перенесенными в течение жизни и приведшими к патологии почек. Как уже отмечалось, за прошедшие два десятилетия происходило постоянное увеличение возраста доноров трупных почек. Поскольку цереброваскулярные повреждения – основная причина смерти в этой донорской популяции, можно ожидать увеличения распространенности атеросклеротических поражений в ДП. Поэтому атеросклеротические изменения артерий, а также возрастные структурные изменения почек у этих доноров определяют различия в функции АТП. Для оценки почек пожилых доноров выполняют НБ, но до настоящего времени нет никаких определенных критериев, которые позволяли бы предсказать последующую функцию АТП.

Старение почек изменяет структуру паренхимы и снижает их функцию, что бывает особенно выражено у лиц с артериальной гипертензией. У пожилых доноров в связи с атрофией и уменьшением количества действующих нефронов ниже критической массы почка становится недостаточной для функциональных потребностей реципиента. Реципиент более чувствителен к дополнительным неблагоприятным факторам: длительная ишемия, иммунологическая и лекарственная агрессия. Результаты трансплантации почки от пожилых доноров количественно и качественно ниже по сравнению с результатами пересадки почки от «идеальных» доноров. Возраст донора – существенный фактор, влияющий негативно на выживание АТП [13, 14]. У пациентов, которым была трансплантирована почка от АСД 60 лет и старше, отмечается более низкая функция трансплантатов и требуется более частое проведение пункционной биопсии трансплантата [29, 33].

Сниженное количество функционирующих нефронов у пожилых доноров определяет их гиперфункцию после трансплантации почки, что ведет в последующем к их атрофии и развитию хронической нефропатии [7, 16]. Поэтому придерживаются принципа «old for old», т. е. используют почки пожилых доноров для трансплантации реципиентам пожилого возраста [36].

Однако у части реципиентов бывает хорошая функция почек, полученных и от доноров пожилого возраста. Так, R. Emiroglu с соавт. [8] не нашел

различий в результатах трансплантации почек от трупных доноров, разделенных на две группы в зависимости от возраста (до 50 лет и старше 50 лет). Возможно, это противоречие связано с тем, что старение органов у пожилых индивидуумов отличается по времени, другими словами – у старых доноров может быть молодой биологический возраст почек. Доказательством тому служат исследования, проведенные L.M. McGlynn с соавт. [26]. Анализ линейной регрессией показал тесную взаимосвязь между экспрессией таких известных маркерных генов клеточного повреждения и биологического старения, как CDKN2A и POT1. У пациентов, которым были трансплантированы почки от старых доноров с пониженной экспрессией CDKN2A и POT1 в почках, через полгода и год были более низкие уровни сывороточного креатинина [26].

Если, с одной стороны, почки ДРК могут быть в структурно-функциональном отношении хорошего качества, то, с другой стороны, почки «оптимальных» доноров могут быть с патогистологическими изменениями. Так, по данным S.R. Lehtonen с соавт. [19], при исследовании материала 128 НБ ДП «оптимальных» доноров, выполненных по протоколу, частыми патогистологическими изменениями были: интерстициальный фиброз (40%), гиалиноз сосудов (37%), гломерулосклероз (28%) и утолщение базальных мембран канальцев (22%). Однако интенсивность этих изменений была слабая в 95% биоптатов. Индекс хронического повреждения аллотрансплантата (CADI) в среднем был 0,74 [19].

A.C. Wells с соавт. [48] исследовал влияние заболеваний почек донора на результаты трансплантации. Была проведена оценка гломерулярной, канальцевой, паренхиматозной и сосудистой гистопатологии при исследовании ЧБ почек доноров со смертью мозга (ДСМ) и асистолических доноров (АСД). Исследование показало, что результаты трансплантации почек ДСМ и АСД сопоставимы. Предсуществующая патология ДП, независимо от причин смерти доноров, влияет на ОФТ и выживание трансплантата. Однако хотя результаты трансплантации почки от ДСМ и АСД сходны, все же преобладает мнение, что оптимальным является использование доноров молодого возраста со смертью ствола головного мозга.

M. Gurney с соавт. [12] для прогнозирования функции АТП использовал полуколичественный метод оценки предсуществующей патологии ДП по следующим параметрам: гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериосклероз, артериолосклероз и гиалиноз артериол. Степень патологии оценивали от 0 до 3 баллов (0 – отсутствует, 1 – слабая степень, 2 – умеренная степень, 3 – тяжелая степень). Максимальный общий счет составлял 18 баллов. При общем счете,

равном 6 и выше, через год после трансплантации сывороточный креатинин был 2,5 мг/дл или выше и СКФ 30 мл/мин или ниже ($p < 0,03$). Риск дисфункции АТП через год после операции повышался при общем счете от 7,6. Степень предсуществующей патологии не коррелировала с ОФТ.

Итак, при оценке предсуществующей патологии ДП основными структурами, на которые обращают внимание, являются клубочки, артерии, артериолы, интерстиций и каналы. Остановимся более подробно на разборе патологии этих структур.

Гломерулосклероз донорских почек. Степень гломерулосклероза оценивают по процентному содержанию склерозированных и гиалинизированных клубочков от их общего количества в гистологических срезах биоптатов. Некоторые исследователи подразделяют гломерулосклероз на степени. P.S. Randhawa с соавт. [34] полуколичественно оценивал степень гломерулосклероза: степень 0 – отсутствует гломерулосклероз, степень I – от 1 до 10%, степень II – от 11 до 20% и степень III – от 21% и выше склерозированных клубочков.

L. Gaber с соавт. [10] ретроспективно проанализировал результаты исследования 65 НБ. Сопоставлено количество склерозированных клубочков, при котором были плохие результаты АТП. Возраст и смерть от нетравматических цереброваскулярных повреждений напрямую коррелировали с гломерулосклерозом ДП ($P < 0,001$). Аллотрансплантаты почки со сниженной функцией (креатинин плазмы крови выше 2,5 мг/дл) через шесть месяцев после операции соответствовали 20% гломерулосклероза во время трансплантации по сравнению только с 2%-ным гломерулосклерозом в АТП с хорошей функцией ($P < 0,05$). Отсроченную функцию АТП наблюдали соответственно у 22 и 33% реципиентов без гломерулосклероза или с менее чем 20%-ным гломерулосклерозом. Напротив, у пациентов, получивших почки с более чем 20%-ным гломерулосклерозом, ОФТ была у 87% пациентов ($P < 0,05$). Кроме того, потеря АТП произошла у 7% реципиентов почек с меньше чем 20%-ным склерозом и у 38% реципиентов с большим чем 20%-ный гломерулосклерозом ($P < 0,04$). Эти данные указывают на то, что гломерулосклероз больше 20% увеличивает риск ОФТ и ПНФТ. Поэтому авторы считают необходимым использование НБ почек доноров старше 50 лет и доноров с нетравматическими цереброваскулярными нарушениями.

E.V. Martul и A.V. Barreiro [25] исследовали почки 50 аутопсий лиц старше 65 лет и 75 биоптатов почек при нефропатологии. Авторы полагают, что претрансплантационная биопсия почек адекватна и может быть использована для прогнозирования результатов трансплантации, если длина столбика биоптата не менее 1,5 см не ограничивается субкап-

сулярной зоной и если в срезах имеется не менее 25 клубочков [25].

Наличие гипертрофированных клубочков является плохим прогностическим признаком для функции АТП в позднем посттрансплантационном периоде. При старении происходит увеличение размеров клубочков, параллельно с этим наблюдается увеличение общего количества склерозированных клубочков [21, 22]. Почки не следует использовать для трансплантации при наличии более 20% склерозированных клубочков с патологией артериол [25].

X. Escofet с соавт. [9] изучал влияние гломерулосклероза в ДП на результаты аллотрансплантации. Процент склерозированных клубочков вычисляли по результатам исследования ЧБ. Клинические данные были получены из базы данных Welsh Transplantation Research Group (WTRG). Из 210 АТП в 129 гломерулосклероз отсутствовал, но в 81 трансплантате склероз был от 1 до 60%. У пациентов, у которых отсутствовал гломерулосклероз, через один год после операции была самая высокая скорость клубочковой фильтрации (62,0 мл/мин) и самое медленное ухудшение функции (-3,8 мл/мин в год). У пациентов с 20%-ным и выше гломерулосклерозом через год была самая низкая скорость клубочковой фильтрации (36,0 мл/мин) и самое быстрое ухудшение функции (-9,0 мл/мин в год). Актуальное пятилетнее выживание АТП при отсутствии гломерулосклероза составило 80%, а при тяжелом гломерулосклерозе – только 35% ($P = 0,04$). Эти результаты показывают, что ЧБ обеспечивает получение информации для более адекватного распределения ДП.

Напротив, A.D. Lu с соавт. [23, 24] считает, что использование почек от ДРК, у которых процент склерозированных клубочков равен 20 или ниже, обеспечивает превосходный результат трансплантации – потеря трансплантатов в течение двух лет после операции не отличается от количества прекративших функцию почек без гломерулосклероза. Тем не менее авторы отмечают более высокий уровень креатинина в сыворотке крови у больных, которым пересадили почку с умеренным гломерулосклерозом.

По данным И.В. Нестеренко [1], при гломерулосклерозе, не превышающем 11% от общего количества нефронов в НБ и ЧБ почек пожилых доноров (60 лет и старше), результаты АТП существенно не отличаются от результатов трансплантации почек от оптимальных доноров.

Высокую степень гломерулосклероза связывают с более ранней дисфункцией АТП при однофакторном ($P = 0,03$), но не многофакторном анализе ($P = 0,36$). Гломерулосклероз более 20% клубочков и интерстициальный фиброз более 25% встреча-

лись редко в материале L.K. Kayler с соавт. [17], и эти факторы не имели очевидного влияния на результаты трансплантации. Клиническими параметрами, независимо связанными с худшей функцией АТП, были использование почек от ДРК, ретрансплантация, возраст реципиента и ОФТ [17]. Из донорских факторов, которые могут воздействовать на отдаленные результаты трансплантации почки, наиболее значительным является скорость клубочковой фильтрации в агональном периоде трупного донора [7].

Таким образом, большинство авторов признает критическим до 20% склерозированных клубочков в ДП. При гломерулосклерозе, превышающем 20%, результаты пересадки почки существенно хуже.

Артериосклероз донорских почек. Степень артериосклероза оценивают по критериям Банффа, принятым при диагностике хронической нефропатии АТП. Легкая степень соответствует склерозу интимы с уменьшением просвета артерии не более чем на 25%; вторая степень – более 25% и до 50%, а третья степень – при уменьшении просвета артерии более 50%. А. Oda с соавт. [28] оценивал артериосклероз полуколичественно и подразделял его на четыре степени в зависимости от утолщения стенок междольковых артерий: 0 – отсутствует, 1 – легкая степень, 2 – средняя степень и 3 – тяжелая степень. У доноров $30,6 \pm 14,6$ года артериосклероз отсутствовал, при возрасте $49,7 \pm 13,5$ года была I степень артериосклероза, а $56,9 \pm 6,3$ года – II степень артериосклероза ДП. Тяжелая степень артериосклероза отсутствовала в ДП. Уровень креатинина в сыворотке крови после трансплантации почки был существенно ниже при отсутствии артериосклероза ДП, чем при артериосклерозе I и II степени: соответственно $1,31 \pm 0,45$, $1,60 \pm 0,70$ и $1,84 \pm$ мг/дл. По мнению авторов, артериосклероз ДП является одним из самых важных факторов риска для краткосрочного и отдаленного результатов трансплантации.

Другой подход к оценке степени артериосклероза использовал А.Т. Woestenburg с соавт. [49, 50]. Эти авторы определяли соотношение толщины интимы к толщине среднего слоя артерий. В группе пациентов, у которых было соотношение «интима – медиа» до 0,47 в артериях ДП, функция АТП была существенно выше, чем у пациентов с артериосклерозом (соотношение «интима – медиа» выше 0,47).

Степень артериосклероза донорских почек во многом, хотя и не всегда, определяется возрастом доноров. Чем старше доноры почек, тем больше вероятность наличия артериосклероза и степень его выраженности [35, 41]. Еще в большей степени наличие артериосклероза в ДП зависит от предсуществующей патологии донора, где главным фактором является артериальная гипертензия. При длитель-

ной артериальной гипертензии страдают артерии почек. Поэтому у ДРК, смерть которых наступила из-за цереброваскулярных нарушений, могут быть сосудистые повреждения в почках [49]. По мнению многих авторов, результаты трансплантации таких ДП существенно хуже, не зависимо от возраста ДРК [6, 11].

J. Szanya с соавт. [40] при исследовании ЧБ АТП 65 пациентов в 38% не выявил никаких патоморфологических изменений, а значительный артериосклероз был в 31% ДП. Более высокие показатели креатинина были у пациентов, получивших почки, в которых был артериосклероз (группа 2), $p < 0,05$.

При наличии васкулопатии в ДП явно наблюдается снижение функции в раннем послеоперационном периоде и увеличивается количество ОФТ [28, 35, 49]. J.L. Vosmans с соавт. [4, 5] при многофакторном анализе показал, что фиброзное утолщение интимы в ДП было основным фактором, определяющим функциональное и морфологическое состояние АТП через полтора года после операции.

H.C. Taub с соавт. [41] нашел существенные различия в двухлетней выживаемости АТП в зависимости от того, был или отсутствовал предсуществующий артериосклероз ДП (71,8% против 65,9%, $p < 0,05$). Однако D. Minakawa с соавт. [27] не наблюдал никакой значительной корреляции между одно- или двухлетним выживанием АТП и степенью васкулопатии ДП.

R. Minakawa с соавт. [27] предложил для оценки поражения сосудов АТП полуколичественный индекс васкулопатии, который представляет собой сумму баллов четырех показателей: гломерулосклероз, стенозы артерий, пролиферация соединительной ткани в интима артерий и гиалиноз артериол. Результаты этого исследования показали, что высокий индекс васкулопатии коррелирует с ранней дисфункцией и худшим выживанием АТП в ранние сроки (три месяца после операции), но не коррелирует с выживанием АТП в более поздние сроки после операции.

Гиалиноз артериол донорских почек. L.K. Kayler с соавт. [17] провел многофакторный анализ 597 реципиентов почечных трансплантатов. Наличие умеренного артериосклероза и/или умеренного артериолосклероза было существенным предиктором худшего результата трансплантации при использовании органов доноров со стандартными критериями (многофакторное, $P = 0,01$) и ДРК (однофакторный, $P = 0,02$). Одно-, трех- и пятилетнее выживание АТП с умеренным артериосклерозом и/или умеренным артериолосклерозом было у 71, 58, и 40% соответственно. Поэтому авторы считают, что должна быть проявлена большая осторожность при решении вопроса об использовании ДП с умеренным артериальным и/или артериолярным

склерозом [17]. Гиалиноз артериол является предиктором пониженной функции АТП из-за снижения скорости клубочковой фильтрации [47].

Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз донорских почек. Нарушение кровоснабжения паренхимы почки в связи с артерио- и артериолосклерозом ведет к атрофии канальцев и замещению их соединительной тканью. По нашему мнению, степень атрофии канальцев и фиброза интерстиция находится в прямой зависимости от степени артериопатии. Это подтверждается результатами исследования J.L. Vosmans с соавт. [4, 5], установившего, что фиброзное утолщение интимы артерий соответствует относительному риску 4,55 внутритканевого фиброза.

Обычно степень атрофии канальцев и фиброза интерстиция оценивают по общепринятым критериям Банффа. Степень тубулоинтерстициального повреждения является предиктором ОФТ [28]. Известны наблюдения, в которых была превосходная функция трансплантированной почки, хотя гистологические изменения в трупной донорской почке были значительными [23, 24].

В биоптатах через год после операции интерстициальный фиброз и атрофия канальцев являются наиболее надежными признаками определения степени хронических изменений. Однако уровень креатинина в сыворотке крови через год после операции является более точным предиктором отдаленной функции АТП, чем данные исследования биоптатов. На основании проведенного исследования протокол, по которому через год после трансплантации осуществляют биопсию почки, не обеспечивает гарантированного выявления почек с устойчивой функцией в более поздние сроки после операции [38].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Нестеренко И.В.* Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров // Авто-реф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2008. 46 с.
2. *Andersen C.B., Ladefoged S.D., Larsen S.* Acute kidney graft rejection. A morphological and immunohistological study on «zero-hour» and follow-up biopsies with special emphasis on cellular infiltrates and adhesion molecules // *APMIS*. 1994. Vol. 102. № 1. P. 23–37.
3. *Anglicheau D., Loupy A., Lefaucheur C. et al.* A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 11. P. 2181–2182.
4. *Bosmans J.L., Woestenburg A.T., Helbert M.J. et al.* Impact of donor-related vascular alterations in implantation biopsies on morphologic and functional outcome of cadaveric renal allografts // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. № 2. P. 379–380.
5. *Bosmans J.L., Woestenburg A., Ysebaert D.K.* Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts // *Transplantation*. 2000. Vol. 69. № 11. P. 2388–2394.
6. *Carter J.T., Lee C.M., Weinstein R.J. et al.* Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival // *Transplantation*. 2000. Vol. 70. № 5. P. 765–771.
7. *Chapman J.* Chronic allograft nephropathy. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. S108–S112.
8. *Emiroglu R., Yagmurdu M.C., Karakayali F. et al.* Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37. № 7. P. 2954–2956.
9. *Escofet X., Osman H., Griffiths D.F. et al.* The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation // *Transplantation*. 2003. Vol. 75. № 3. P. 344–346.
10. *Gaber L., Moore L., Alloway R. et al.* Glomerulosclerosis as a determinant of post transplant function of older donor renal allografts // *Transplantation*. 1995. Vol. 60. P. 334–339.
11. *Gonzalez-Martinez F., Curi L., Orihuela S. et al.* Cardiovascular disease and/or elderly donors in renal transplantation: the outcome of grafts and patients // *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36. № 6. P. 1687–1688.
12. *Gurney M., Neidlinger N., Djamali A. et al.* Donor small vessel disease and interstitial fibrosis correlate with short term kidney allograft dysfunction // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver. August 15–19, 2010. P43.18
13. *Hiesse C., Pessione F., Cohen S.* Kidney grafts from elderly donors // *Presse Med.* 2003. Vol. 32. № 20. P. 942–951.
14. *Kaneku H.K., Terasaki P.I.* Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS Renal Transplant Registry // *Clin. Transpl.* 2006. № 1. P. 27.
15. *Kasiske B.L., Andany M.A., Danielson B.* A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late allograft failure // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 762–768.
16. *Kasiske B.L., Snyder J.* Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1067–1072.
17. *Kayler L.K., Mohanka R., Basu A. et al.* Correlation of histologic findings on preimplant biopsy with kidney graft survival // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. № 9. P. 892–898.
18. *Kuypers D.R., Chapman J.R., O'Connell P.J. et al.* Predictors of renal transplant histology at three months // *Transplantation*. 1999. Vol. 67. P. 1222–1230.
19. *Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M.* Histopathological findings in renal allografts at time of transplantation and correlation with onset of graft function // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. (Scand)*. 1999. Vol. 107. P. 945–950.
20. *Lehtonen S.R., Taskinen E.I., Isoniemi H.M.* Histological alterations in implant and one-year protocol biopsy specimens of renal allografts // *Transplantation*. 2001. Vol. 72. № 6. P. 1138–1144.

21. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys: effects of aging and gender // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 614–619.
22. Li M., Nicholls K.M., Becker G.J. Risk factors for late renal allograft dysfunction: effects of baseline glomerular size // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. № 6. P. 620–625.
23. Lu A.D., Desai D., Myers B.D. Severe glomerular sclerosis is not associated with poor outcome after kidney transplantation // *Am. J. Surg.* 2000. Vol. 180. № 6. P. 470–474.
24. Lu A.D., Desai D., Myers B.D. et al. Excellent outcome despite adverse histology after cadaveric renal transplantation // *Transplant Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1148.
25. Martul E.V., Barreiro A.V. Importance of kidney biopsy in graft selection // *Transplantation Proceedings.* 2003. Vol. 35. № 5. P. 1658–1660.
26. McGlynn L.M., Stevenson K., Lamb K. et al. Cellular senescence in pretransplant renal biopsies predicts post-operative organ function // *Aging. Cell.* 2009. Vol. 8. № 1. P. 45–51.
27. Minakawa R., Tyden G., Lindholm B., Reinholt F.P. Donor kidney vasculopathy: impact on outcome in kidney transplantation // *Transpl. Immunol.* 1996. Vol. 4. P. 309–312.
28. Oda A., Morozumi K., Uchida K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts // *Clin. Transplant.* 1999. Vol. 13. Suppl. 1. P. 6–12.
29. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 589–597.
30. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M. et al. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 36–43.
31. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 705–710.
32. Pokorna E., Vitko S., Chadimova M., Schuck O. Morphologic changes in renal procurement biopsy and onset of graft function // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1999–2000.
33. Rana T.A.K., Fitzgerald E., Akoh J.A. Impact of Donor Age on Outcome of Kidney Transplantation from Controlled Donation after Cardiac Death // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver. August 15–19, 2010. MO16.06
34. Randhawa P.S. Role of donor kidney biopsies in renal transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 71. P. 1361–1365.
35. Randhawa P.S., Minervini M.I., Lombardero M. et al. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 1352–1357.
36. Schlieper G., Ivens K., Voiculescu A., et al. Eurotransplant senior program «old for old»: Results from 10 patients // *Clin. Transplant.* 2001. Vol. 15. P. 100–105.
37. Seron D., Moreso F., Ramyn J.M. et al. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. № 9. P. 1849–1855.
38. Sund S., Reisaeter A.V., Fauchald P. et al. Living donor kidney transplants: a biopsy study 1 year after transplantation, compared with baseline changes and correlation to kidney function at 1 and 3 years // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 10. P. 2445–2454.
39. Sung R.S., Christensen L.L., Leichtman A.B. et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 4. P. 783–792.
40. Szanya J., Szakaly P., Magyarlaki T. et al. Predictive morphological findings in «zero-hour» biopsies of renal allografts // *Acta Chir. Hung.* 1997. Vol. 36. № 1–4. P. 346–348.
41. Taub H.C., Greenstein S.M., Lerner S.E. et al. Reassessment of the value of post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: the effects of arteriosclerosis // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 3. P. 575–577.
42. Terasaki P.I., Gjertson D.W., Cecka J.M. et al. Significance of the donor age effect on kidney transplants // *Clin. Transplant.* 1997. Vol. 11. № 5. Pt. 1. P. 366–372.
43. Tichy T., Tichy M., Zadrazil J. et al. Histologic findings in protocol biopsies of transplanted kidneys // *Cesk. Patol.* 2003. Vol. 39. № 1. P. 11–16.
44. Ugarte R., Kraus E., Montgomery R. et al. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 794–800.
45. Vazquez M.C., Schiavelli R.O., Sabbatiello R. et al. Intraoperative renal biopsy and its relation to renal function at the end of the first year posttransplantation // *Transplant. Proc.* 1996. Vol. 28. P. 372–373.
46. Verran D., Sheridan A., Barnwell A. Biopsy of potential cadaveric renal allografts at the time of retrieval // *Nephrology (Carlton).* 2005. Vol. 10. № 4. P. 414–417.
47. Wazna E., Pazik J., Perkowska-Ptasinska A. et al. Arteriolar hyalinization in implantation kidney biopsies as a predictor of graft function // *Transplant. Proc.* 2009. Vol. 41. № 8. P. 2975–2977.
48. Wells A.C., Rushworth L., Thiru S. et al. Donor kidney disease and transplant outcome for kidneys donated after cardiac death // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. № 3. P. 299–304.
49. Woestenburg A., Sennesael J., Bosmans J.L., Verbeelen D. Vasculopathy in the kidney allograft at time of transplantation: impact on later function of the graft // *Transplantation.* 2008. Vol. 85. № 7. P. S10–18.
50. Woestenburg A.T., Verpooten G.A., Ysebaert D.K. et al. Fibrous intimal thickening at implantation adversely affects long-term kidney allograft function // *Transplantation.* 2009. Vol. 87. № 1. P. 72–78.
51. Yilmaz S., Tomlanovich S., Mathew T. et al. Protocol core needle biopsy and histologic chronic allograft damage index (CADI) as surrogate end point for long-term graft survival in multicenter studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 773–779.

ЗНАЧЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В ПРЕОДОЛЕНИИ ДЕФИЦИТА ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

Логинов И.В., Кечаева Н.В., Резник О.Н.

ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Обзор посвящен основным организационным решениям в сфере здравоохранения, что могло бы в некоторой степени разрешить дефицит донорских органов, который сдерживает развитие трансплантации и доступность такого вида помощи повсеместно в мире. Приведен анализ наиболее характерных причин дефицита донорских органов, освещены экономические и образовательные факторы, влияющие на эффективность донорских программ. Особый акцент сделан на описании принципов работы так называемой «испанской модели» донорства и американской системы донорства, приведено их сравнение. Освещены последние организационные инициативы, отраженные в резолюциях ВОЗ и ВНА.

Ключевые слова: трансплантационная координация, донорские программы, «испанская модель»

IMPORTANCE OF ORGANIZATIONAL FACTORS IN OVERCOMING THE SHORTAGE OF DONOR ORGANS

Loginov I.V., Kechaeva N.V., Reznik O.N.

I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency Care, Saint-Petersburg

This review highlights the main problem in organ donation practice. There was done the analysis of main organizational solutions and best organ donation policy practices with accent on Spain Model of organ donation, and the comparing U.S. organ donation system. Last «break through» international initiatives for improving organ donation practice were brought from WHA and WHO resolutions.

Key words: transplantation coordination, donars programme, Spain Model

Дефицит донорских органов – общая проблема трансплантологии

Трансплантация органов развивалась интенсивно и сопровождалась впечатляющими достижениями. Однако при наличии технической возможности выполнения этих операций успехи трансплантологии привели к глобальному ее кризису, не имеющему национальных границ: во всем мире число нуждающихся в пересадке органов не соответствует числу донорских органов. В качестве иллюстрации ниже приводятся данные, характеризующие рост листа ожидания в США в период с 2000 по 2010 гг. (табл. 1).

В то же время число выполняемых операций составляет не более десятой части от потребностей в них. Обзор данных литературы показывает, что дефицит донорских органов является общей проблемой для всех стран, где представлена трансплантация, но имеется связь между уровнем развития общественных институтов и экономики стран и уровнем обеспеченности трансплантологической помощью населения этих стран [14, 27]. В чем же

заключаются основные причины проблемы дефицита донорских органов?

Причины дефицита донорских органов

Следует отметить, что до середины 90-х годов в публикациях превалирует простая констатация факта недостатка донорских органов без анализа причин возникновения проблемы [12, 16]. Лишь с конца 90-х годов появляются публикации, указывающие на причины дефицита органов [5, 6, 17].

Согласно литературным данным, причины необходимо разделить на частные и общие. К частным причинам относятся особенности оказания экстренной помощи в разных странах. Так, указывается на неуклонное снижение доли доноров со смертью мозга, погибших от ЧМТ, в странах Евросоюза, с 43 до 35% [33], распределение донорских органов [53], практика оценки качества донорского материала [3]. Например, в ряде американских трансплантационных центров необоснованно высок уровень отказов от кондиционных донорских органов [3]. К общим

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, д. м. н., руководитель отдела трансплантологии ГУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Тел. +7921 935 5191, e-mail: onreznik@yahoo.com

Таблица 1
**Данные американского регистра OPTN/UNOS
 о листе ожидания 2000–2010 [www.unos.org]**

Вид трансплантации	Число потенциальных реципиентов	
	01.01.2000	07.31.2010
Почка	46489	91072
Печень	14709	16647
Сердце	4121	3141
Почка – поджелудочная железа	2225	2259
Легкие	3636	1791
Поджелудочная железа	725	1463
Кишечник	116	256
Сердце – легкие	234	76
Общее число	72255	116705

причинам дефицита донорских органов относятся проблемы соответствующей организации донорского процесса [51], а наиболее важными нам представляются проблемы этического свойства [48], отражающие ожидаемую неготовность большинства населения планеты к рутинному, выполняемому «по умолчанию», с испрошенным согласием или без него [9, 47], изъятию донорских органов после смерти индивида для клинической трансплантации [5, 6].

Основной причиной неудовлетворительного состояния посмертного донорства является несоответствие научного прогресса и восприимчивости проблемы трупного донорства в человеческом сознании, отношении общественности к вопросам посмертного донорства [6]. Наглядной иллюстрацией служат сообщения об отношении медицинского персонала к проблеме донорства, об отношении к волеизъявлению личности к донорству органов после смерти [11, 18, 24, 45]. Вопрос о волеизъявлении личности является основным при обсуждении этических проблем, связанных с донорством [18]. В законодательстве большинства развитых стран существует 2 общепринятые тенденции, закрепляющие право трансплантологов изымать донорские органы с согласия родственников или без него. По модели «презюмции согласия» донорские операции у погибших выполняются только в Бельгии, если нет данных в национальном регистре, указывающих на обратный характер прижизненного волеизъявления индивида [45]. Однако появился целый ряд интересных статей, в частности серия публикаций в авторитетном издании *Journal Medicine Ethics*, в которых обоснованно оспаривается ныне существующая в большинстве стран модель донорства, при которой автономия, т. е. права личности распоряжаться телом после смерти, имеет главенствующее значение, так же как и воля родственников по отношению к телу погибшего. Утверждается в част-

ности [15], что большинство законодательств разрабатывалось в то время, когда трансплантация делала первые шаги, и до того, как введение новых иммуносупрессивных препаратов открыло широкие перспективы для массовости выполняемых трансплантаций. Теперь, когда пересадки органов стали массовыми, юридические ограничения стали носить искусственный характер. Как результат, утверждает автор, необходимо изменение законов, разрешающее передачу права на тело умершего государству, так как вместе с жизнью заканчивается и автономия личности. Другие авторы [19, 42] обосновывают необходимость «автоматического» изъятия органов после смерти, обращая внимание аудитории на рутинность выполнения аутопсий. Следующие публикации уже говорят о донорстве после смерти как о моральном долге [20]. Вместе с тем отмечается, что США еще не готовы к презюмции согласия ни культурологически, ни социально [8]. Наиболее рациональной представляется точка зрения Clark P.A. (2003), согласно которой необходимо учитывать авторизацию донора в соответствующем национальном регистре, и если ее нет, то поступать в соответствии с законом своей страны.

Суммируя данные литературы о причинах кризиса в органном донорстве, следует акцентировать внимание на следующем аспекте: в основе процесса получения донорских органов заложена возможность конфликта между правами личности и общества, что иллюстрируется несколькими обзорами [23], ключевым же моментом на нынешнем этапе развития трансплантологии является отношение общественности к посмертному донорству органов. Обобщая, некоторые авторы выделяют главными следующие проблемы [5]: 1) недостаток знаний; 2) неверие в концепцию смерти мозга; 3) недоверие к медицине; 4) негативное влияние масс-медиа; 5) недостаточно выраженное отношение к донорству со стороны представителей различных конфессий.

Недостаток знаний характерен даже для медицинской среды. Так, интересное исследование проведено польскими коллегами [11]. Оказалось, что 48% директоров 381 медицинского учреждения в Польше не имеют отчетливого представления о том, как становится органом донором пациент с терминальным повреждением головного мозга.

Врачи должны играть важную роль в изменении позиции общественности, но в работе турецких специалистов указано, что 72,1% студентов-медиков получили свои знания о донорстве из масс-медиа [2]. Наиболее частой причиной отказов от прижизненного волеизъявления быть донором была названа боязнь изъятия органов до наступления смерти [2]. На исключительную важность образовательных программ указывают многие авторы вне зависимости от национальной принадлежности и вероисповедания [14].

В течение многих лет в южном регионе Швеции самый низкий в Северной Европе уровень донорства: только у 7% терминальных пациентов с ЧМТ была диагностирована смерть мозга, и в целом уровень донорства не выше 11 доноров на 1 млн населения. Авторы делают вывод о необходимости организационных мер для улучшения донорства, в частности, введение аудита смертности и лиц, ответственных за донорство [24].

Действительно, для трансплантологии решающими являются несколько факторов: готовность общества в целом и медицинского сообщества к приятию проблемы посмертного донорства, как и необходимость экстренного принятия решения и экстренной эксплантации после констатации смерти, что уже напрямую зависит от уровня организации [41]. Что же означает сегодня развитие трансплантологии? Прежде всего это преодоление глобального кризиса в органном донорстве. Каковы же основные направления в преодолении этого кризиса?

Роль организационных факторов в современном донорстве органов. Значение трансплантационной координации

Как отмечает ряд авторов, в 70-е годы, когда только начиналось массовое выполнение трансплантаций, весь процесс получения донорских органов – включая выявление и обследование донора, организацию операционной, собственно изъятие и распределение органов, равно как и операция пересадки – был задачей трансплантационных хирургических команд [34]. По мере увеличения числа операций, как это было в США [43], или неэффективности трансплантационной службы, как это было в Испании в 80-х годах, потребовались новые формы организации донорства, и в частности, создание института трансплантационной координации.

Интересным представляется факт, что с 1996 по 2001 гг. в мировой литературе насчитывалось около 2000 источников, относившихся к проблеме органного донорства, но ни один из них не описывал весь процесс в целом, только 11 статей были посвящены организационным моментам [34] органного донорства.

Трансплантация органов начиналась повсеместно как процесс, полностью выполняемый трансплантационными центрами [43], и, по выражению одного из авторов [34], как «cottage industry», т. е. «надомное, или кустарное, производство». Однако со временем в большинстве развитых стран потребовались структурные изменения здравоохранения в целом, для того чтобы процесс изъятия донорских органов был эффективен, отвечал законодательству и уровню развития общества.

Наиболее привлекательным для анализа значимости организационных моментов в развитии трансплантационных программ является так называемый «испанский опыт», или Spanish Model [32]. Следующие данные наглядно иллюстрируют успехи, достигнутые в этой стране: в 1989 году общее число доноров в Испании было 14,3 на млн населения, в 2010 – 33–35 доноров, достигая в отдельных провинциях 61 на млн населения [30].

Каковы же основные составляющие «испанской модели»? Существует несколько подробных обзоров [25, 28, 30]. Остановимся только на основных моментах.

Основными принципами построения эффективной модели донорства испанские авторы считают [30]:

1. Наличие полноценных юридического и технического оснований.
2. Введение системы трансплантационной координации.
3. Создание национального единого координационного центра.
4. Единые принципы функционирования трех уровней координации – локального, регионального, национального.
5. Основное значение придается «госпитальным» координаторам – первичному звену, обеспечивающему 90% процентов работы по донорству, законодательное закрепление их прав и ответственности в обеспечении донорства.
6. Законодательное закрепление аудита пациентов со смертью мозга и «донорских» предложений
7. Основное значение придается непрерывному обучению персонала на всех 3 уровнях.
8. Восстановление материальных затрат госпиталей из средств государственного бюджета.
9. Постоянное взаимодействие со средствами массовой информации, проведение общенациональных образовательных программ.

Безусловным достижением является создание в Испании Национального трансплантационного агентства – ONT, подразделения Министерства здравоохранения Испании. Это агентство, обеспечивающее процесс трансплантации и донорства, имеет трехуровневую организацию – головной офис, региональные бюро, – задачами которых является ведение листа ожидания, распределение органов и методологическая, организационная поддержка донорства. ONT имеет 17 региональных подразделений в каждой провинции Испании, связанных функционально с лицензированными для донорства госпиталями. R. Matesanz подчеркивает в своих статьях, что донорство при кажущейся схожести является принципиально отличной от трансплантации органов сферой деятельности и исполняется совершенно разными категориями специалистов: хирурги заняты лишь частично [28–30].

Третий, вероятно, самый важный уровень – госпитальные трансплантационные координаторы, так как донорство рассматривается исключительно как госпитальная медицинская деятельность, в отличие от американской системы заготовки органов (этот аспект будет рассматриваться ниже). В контексте нашего исследования наиболее интересным является аспект создания госпитальной трансплантационной координации в Испании как новой технологической модели, постепенно принятой всеми странами с учетом национальной специфики. Рассмотрим этот вопрос более подробно.

Первые трансплантационные координаторы появились в 1985 году в Hospital Clinic Barcelona [25]. В 1989 г. трансплантационные координаторы были представлены менее чем в 20 госпиталях, в 2010 г. они есть уже в 170 госпиталях, эти цифры коррелируют с числом эффективных доноров в эти же годы [30].

Фигура трансплантационного координатора является ключевой в донорских программах аккредитованных госпиталей.

Подчиняются трансплантационные координаторы непосредственно директорам больниц (in-house professionals), а не трансплантационным командам, их функциональными обязанностями является весь процесс обеспечения донорства – выявление донора, участие в организации диагностики смерти мозга, сбор и анализ дополнительной информации, организация обследования образцов крови, организация операционной, коммуникация с региональным трансплантационным бюро и так далее. Особо отмечается, что за трансплантационными координаторами юридически закреплена приоритетная роль в идентификации донора, ТК выступают инициаторами процесса донорства. Другим важным аспектом их деятельности является общение с родственниками донора и получение согласия на изъятие органов. Представлены ТК в основном врачами интенсивных отделений с постоянным кругом обычных обязанностей и только с частичной занятостью в донорских программах (до 10–12% от всего рабочего времени).

В поисках возможности увеличения числа доноров на правительственном уровне в Испании принята программа Quality Assurance Program, одним из важных компонентов которой является постоянное проведение аудита летальности, донорского аудита и определение на основе полученных данных донорского потенциала госпиталей. Стоит отметить, что такой аудит является «внутренним», то есть осуществляется на постоянной основе администрацией самого госпиталя через трансплантационных координаторов. Внешним он бывает только по специальному запросу регионального отделения ONT. Поскольку довольно большая часть внутригоспитальных смертей происходит вне отделений интенсивной терапии, результаты проведения такой аудиторской деятельности могут

привести к инициации более активных переводов в реанимацию пациентов, которые могут стать потенциальными донорами, и к увеличению донорства к показателям 40–50 – на млн населения [30].

Важнейшим результатом введения института трансплантационных координаторов стало увеличение уровня донорства в 2–2,5 раза в Испании и превращение этой страны из аутсайдера в лидера. Наиболее красноречиво успехи испанской формы организации донорства отразились в сокращении в 2005 году национальных листов ожидания пересадки: сердца – на 26,7%; легких – на 10,3%; почки – на 2% и печени – на 13,7% [29]. За счет успешного выполнения программы трансплантации почек средства, сэкономленные на диализе, позволяют обеспечивать всю программу заготовки органов в Испании и программы пересадки сердца, печени, легких и поджелудочной железы. Существуют значительные исследования и обзоры, позволяющие рассматривать развитую донорскую программу как экономически привлекательную для национального здравоохранения многих стран [21, 37, 41]. Дается основание финансирования донорства для получения экономии за счет успешного выполнения трансплантационных программ в масштабах государства и других работ [22]. В отечественных источниках нам не удалось найти исследований на эту тему.

Особо стоит отметить, что территориальные медицинские органы управления в Испании распределяют специальные средства таким образом, чтобы поддерживать госпитали и покрывать их издержки, возникающие при работе с донорами [30].

Первой американской организацией, профессионально занимающейся только донорством органов, в 1968 году стал New England Organ Bank, Boston, MA. Теперь в США 58 центров заготовки органов (ОРО – Organ Procurement Organization), сложно структурированных организаций, отвечающих за весь процесс донорства в федеральных образованиях с населением от 3 до 15 млн человек [20].

В США основой создания системы органного донорства стали Organ Procurement Organizations (ОРО), которые, несмотря на изначальную правительственную финансовую поддержку, не имели до середины 80-х годов официального статуса. В 1984 году был принят закон о создании OPTN – единой системы трансплантации и донорства в США. Этот же акт (National Organ and Transplant Act) [22], определяет ОРО как профессиональные некоммерческие организации, авторизованные для выполнения работ по донорству [34]. Для авторизации необходимо соответствие этих организация ряду правительственных требований и финансовых служб и получение на основании этого сертификата сроком на 2–4 года [22]. Важным шагом также явилось принятие администрацией Клинтона

в 1998 году федерального закона «Referrals Law», обязывающего администрацию всех госпиталей сообщать обо всех летальных исходах и о пациентах с неблагоприятным прогнозом в ОРО [20].

Возможно, этот закон и определяет коренные различия между американской и испанской системами трансплантационной координации. Результатом государственного участия стала эволюция деятельности ОРО от трехшаговой малоэффективной системы заготовки органов – получение вызова из госпиталя, получение согласия семьи донора на изъятие, операция изъятия – до серии последовательных актов, стратегически выполняемых на постоянной основе разными департаментами ОРО. Каковы эти направления? Прежде всего они заключаются в следующем [22]:

1. Определение отношений с донорскими госпиталями (donor hospital development), предусматривающее выделение ключевых фигур в госпитале, заключение коммерческих и научных соглашений, определение тактики и стратегии госпиталя по отношению к донорству и т. д. – выполняется специальным подразделением ОРО.
2. Получение информации из госпиталя о каждом потенциальном доноре, ее оценка (коммуникационный центр, on-line поддержка) и мониторинг событий в госпитале – начало и конец диагностики смерти мозга, выяснение позиции семьи и т. д.
3. Психологическая поддержка семьи донора.
4. Получение согласия на изъятие органов.
5. Ведение донора после диагностики смерти мозга.
6. Получение, консервация, хранение и транспортировка органов.
7. Осуществление расчетов с донорским госпиталем и трансплантационными центрами.
8. Управление кадрами.
9. Анализ каждого случая донорства и статистический учет.
10. Контроль качества выполняемых работ.
11. Медицинские образовательные программы.
12. Образовательные программы для общественности.
13. Широкие контакты со средствами массовой информации.

Какова же роль координатора донорства в США? Большинство трансплантационных координаторов в США – это сестры с высоким уровнем мотивации и образования. Прежде всего надо отметить, что это не частичная, а полная занятость координатора (в ОРО). В американской системе обеспечения органного донорства координатор ОРО выезжает в донорский госпиталь после состоявшейся диагностики смерти мозга у потенциального донора и отвечает за координацию его ведения до выполнения операции изъятия. В его же обязанности входит и беседа с родственниками, и получение согласия. Он же отвечает за время начала и окончания разных этапов подготовки к

изъятию, проверяет наличие или отсутствие материалов и средств, ведет и заполняет всю документацию, связанную с донорством. Изъятия осуществляют дежурные хирурги региональных трансплантационных центров на основе частичной занятости (on-call duty), их работа оплачивается бюджетом ОРО отдельно по факту каждого конкретного случая.

Сегодня американская система донорства и трансплантации представлена сетью учреждений различной подчиненности, в которой каждый донорский госпиталь прикреплен к региональной ОРО. Общие правила осуществления донорства и трансплантаций регулируются OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), которая управляется UNOS (правительственная организация, членами которой являются все трансплантационные центры и ОРО) по федеральному контракту. Надзор за деятельностью OPTN/UNOS осуществляется Департаментом трансплантации Министерства здравоохранения США [54].

Сравнивая разные системы, необходимо отметить, что испанская модель организации представляется, по мнению ряда авторов [7, 10], фактически более эффективной. Конечно, это результат многоуровневых усилий, но прежде всего эта разница определяется, на наш взгляд, наличием внутригоспитального звена координаторов в Испании, в отличие от США. С 1994 по 2002 г. ежегодное увеличение числа доноров в США составляло 2–4% [7]. С 2003 года в США предприняты попытки увеличить число эффективных доноров за счет принятия правительственной программы «Organ Donation Breakthrough Collaboration», одним из основных компонентов которой, на наш взгляд, являются усилия по внедрению элементов «испанской модели» – выявление ключевых персон в госпиталях, разработка предложений по улучшению ситуации в каждом конкретном госпитале и распространение этого опыта на другие регионы [26]. Наряду с внедрением практики использования органов от доноров с расширенными критериями и других дополнительных донорских ресурсов это привело к ежегодному увеличению уровня донорства на 11% и на 33% по сравнению с 1994 годом [26, 50]. Все американские госпитали, участвующие в донорских программах, получают федеральную бюджетную поддержку, что является финансовой частью проекта «Organ Donation Breakthrough Collaboration» [54].

Обратимся к опыту других европейских стран. В обзоре Morreti D. et al. (2004) дается подробный анализ работы трансплантационных координаторов 27 стран Европы и их роли в органном донорстве. Средний показатель донорства в Европе в 2003 году был следующим – 13,4 донора на млн населения. Трансплантационная координация признается основным компонентом большинства

трансплантационных программ в Европе. Имеется отчетливая связь между числом координаторов на 1 млн населения и числом эффективных доноров. Число координаторов наиболее велико в Испании: 12,8 на 1 млн населения, наименьшее – в Румынии. В среднем по Европе – 3 трансплантационных координатора (ТК) на 1 млн населения. Всего в Европе существовало 3305 госпиталей и клиник, в которых может осуществляться донорская программа [35]. Число координаторов на 1 госпиталь наиболее высоко в Испании и Бельгии: более 3 ТК. В среднем в странах Европы на одного координатора приходится 6,9 донора в год, наиболее высоки эти показатели в Финляндии и Австрии (22 донора).

Много работ посвящено вопросам профессионального образования трансплантационных координаторов [1, 40, 52]. Трансплантационная координация является, по сути, синтетической профессией и требует специального образования [13]. В большинстве европейских стран (52%) выбрана для обучения испанская программа Transplant Procurement Management (TPM), через которую прошло 11 000 специалистов за время ее существования. Другие методы обучения организованы на национальном уровне (13%) [38], региональном (3%) и локальном (20%) уровнях. Другая программа обучения, «Donor Action», представлена в 24 странах по всему миру и в 20 странах Евросоюза на национальном, региональном и даже индивидуальном уровнях [39]. Некоторые авторы рассматривают поддержку обучающих программ как инвестиции в развитие органного донорства [49]. Постоянный тренинг и обучение всех специалистов, так или иначе связанных с донорством, считается ключевым фактором «испанской» модели донорства [30].

Оплачивает работу трансплантационных координаторов в 55% европейских стран госпиталь, в 16% – трансплантационные и донорские центры, в 5% случаев – страховые компании и министерство в 16% случаев. В 8% случаев эти работы выполняются волонтерами [25, 35].

Организационно в большинстве восточноевропейских стран принята модель трансплантационной координации, близкая к «испанской», когда любой врач, обеспечивающий донорство, на основе частичной занятости, на госпитальном, региональном и национальном уровнях, может именоваться трансплантационным координатором. В балтийских республиках и в Чехии принята система, близкая к «германской», которая в свою очередь похожа на американскую систему заготовки органов, и координаторами там являются сотрудники координационных центров с полной занятостью [36]. Следует отметить существенное улучшение дел с трансплантацией органов в Турции и Греции, где приняты программы развития трансплантационной координации [4, 31]

Концепция «самодостаточности» и донорские программы

Если в предыдущие годы всемерно подчеркивалась необходимость увеличения числа эффективных доноров для максимально полного обеспечения трансплантационной помощью пациентов, то в последнее время появились новые акценты при освещении необходимости развития органного донорства. Развитие трансплантационного туризма и коммерциализация в сфере трансплантации в последние годы являются угрозой самому существованию трансплантации органов, так как способны подорвать ее альтруистическую основу [44]. Доступность населению трансплантационной помощи определяется донорством, поэтому особое значение приобретает концепция «самодостаточности» (self-sufficiency). Она означает прежде всего необходимость национальным правительствам создавать такие условия организации здравоохранения, при которых потребность в трансплантации собственному населению решалась бы за счет ресурсов самой популяции данной страны. Наиболее полно отражено содержание этой концепции в преамбуле Стамбульской декларации: «всем странам необходимы правовая и профессиональная базы для управления процессами донорства и трансплантации органов, также как и надзорная система, гарантирующая безопасность донора и реципиента, соблюдение стандартов и запрещение деятельности, противоречащей этическим принципам. Нежелательные действия, противоречащие этике в области трансплантации, могут быть обусловлены, в частности, последствиями глобального дефицита донорских органов. Таким образом, каждая страна должна гарантировать развитие и осуществление программ, предупреждающих дефицит донорских органов, и обеспечивать своим гражданам предоставление донорских органов для трансплантации в пределах своего населения или за счет региональной кооперации». Это обязывает правительства принимать комплекс мер для развития донорства. Согласно пункту 2г Декларации, помимо юридической обеспеченности «...ключевыми моментами эффективной программы трансплантации органов и тканей являются просвещение общественности, образование и тренинг медицинского персонала, определение ответственности, обязанностей и отчетности всех участников национальной системы донорства и трансплантации». Основные положения Стамбульской декларации нашли отражение в резолюции 63-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Так, в пункте 2 резолюции Всемирная ассамблея здравоохранения призывает правительства стран-участниц [46] «способствовать разработке систем для бескорыстного, добровольного и бесплатного донорства органов и повышать информированность и понимание общественностью преимуществ

добровольного неоплачиваемого донорства органов как от умерших, так и живых лиц...» и «укреплять потенциал по обеспечению надзора, организации и координации органного донорства с уделением особого внимания максимальному расширению донорства от умерших доноров».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из представленных литературных данных, успешному развитию донорства, согласно международному опыту, способствуют и должны существовать к каждой стране, в которой представлена трансплантация органов, следующие факторы:

1. Правительственная программа поддержки органного донорства, включающая в себя создание адекватного законодательства, и центрального бюро трансплантации в составе Министерства здравоохранения, так как донорство органов является отдельным от трансплантации видом деятельности и зависит от междисциплинарного взаимодействия.
2. Создание системы национальной трансплантационной координации, базирующейся на госпитальных трансплантационных координаторах.
3. Постоянное проведение образовательных программ среди населения и медицинской общественности.
4. Финансовая поддержка работ по донорству со стороны государства как вида высокотехнологической медицинской деятельности.

Использование международного опыта в практике организации органного донорского процесса способно закрепить те успехи последних лет, которые обусловлены реформаторской активностью, прежде всего ФГУ ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова, и других отечественных центров в Новосибирске, Краснодаре, Екатеринбурге и других. Внедрение в практику отечественного здравоохранения основных положений резолюции V Всероссийского съезда трансплантологов соответствовало бы наиболее распространенным международным формам организации донорского процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Baranski A.G.* Coordinator-surgeon bilateral aid and understanding, before, during and after organ procurement // Congress Book of 4th ETCO Meeting. 2006. P. 20–24.
2. *Bigel H., Sadikoglu G., Bigel N.* Knowledge and attitudes about organ donation among medical students // *Transplantationsmedizin*. 2006. № 2. P. 91–96.
3. *Bollinger R.R., Cho W.H.* Organ allocation for transplantation in the USA and Korea: the changing roles of equity and utility // *Yonsei Med. J.*, 2004. Vol. 45 (6). P. 1035–1042.
4. *Bozoklar A. et al.* Regional efforts to increase cadaveric donation // Congress Book of 4th ETCO Meeting. 2006. P. 68–69.
5. *Cantarovich, F.* Public opinion and organ donation suggestions for overcoming barriers // *Annals of Transplantation*. 2005. Vol. 10. № 1. P. 22–25.
6. *Cantarovich F. et al.* An international opinion poll of well-educated people regarding awareness and feelings about organ donation for transplantation // *Transplant International*. 2007. Vol. 20. P. 512–518.
7. *Chang G.J. et al.* Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? // *Amer. J. of Transplant*. 2003. Vol. 3. № 10. P. 1259–1263.
8. *Childress J.F.* How can we ethically increase the supply of transplantable organs? // *Annals of Internal Medicine*. 2004. Vol. 145. № 3. P. 224–225.
9. *Clark P.A.* To be or not to be a donor: a person's right of informed consent // *Curr. Opinion in Organ Transplant*. 2003. Vol. 8. P. 334–340.
10. *Cuende N. et al.* The organ donor process: a programme for its evaluation and improvement // *Organs and Tissues*. 2002. № 2. P. 109–118.
11. *Czerwinski J. et al.* Questionnaire regarding the knowledge of the rules of organ procurement from cadaveric donors for transplantation directed to the directors of medical institutions in Poland // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. № 1. P. 14–15.
12. *D'Alessandro A.M.* Non-heart-beating donors: one response to the organ shortage / A.M. D'Alessandro, R.M. Hoffmann, F.O. Belzer // *Transplantation Reviews*. 1995. Vol. 9. P. 168–176.
13. *De Pace F. et al.* Implementing organ procurement in the Marche region, Italy: our big jump in 2004 // *Organs, Tissues and Cells*. 2006. Vol. 9. № 1. P. 29–33.
14. *El-Shoubaki H., Bener A., Al-Mosalmani Y.* Factors influencing organ donation and transplantation in State of Qatar // *Transplantationsmedizin*. 2006. № 2. P. 97–103.
15. *Emson H.E.* It is immoral to require consent for cadaver organ donation // *J. Medicine Ethics*. 2003. Vol. 29. P. 125–127.
16. *Gonzales-Sigura C., Castela A. M., Torras J. et al.* A good alternative to reduce the kidney shortage: kidneys from non-heartbeating donors // *Transplantation*. 1998. Vol. 65. P. 1465–1470.
17. *Grewal H.P.* The organ Shortage: Problems, Strategies, Solutions / Disclosures. First Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation, 2000 [electronic resource] // www.medscape.com/viewarticle/420560 access 25.10.2004.
18. *Gross T., Marguccio I., Martinoli S.* Attitudes of hospital staff involved in organ donation to the procedure // *Transpl. Int.* 2000. № 13. P. 351–356.
19. *Harris H.E.J.* Organ procurement: dead interests, living needs // *J. Medicine Ethics*. 2003. Vol. 29. P. 127–130.
20. *Howard R.J.* We have an obligation to provide organs for transplantation after we die // *Amer. J. of Transplant*. 2006. Vol. 6. P. 1786–1789.
21. *Kalo Z., Jaray J., Nagy J.* Economic evaluation of kidney transplantation versus hemodialysis in patients with

- end-stage renal disease in Hungary // *Progress in Transplant*. 2001. Vol. 11. № 3. P. 188–193.
22. *Kaserman D.L., Barnet A.H.* The U.S. Organ Procurement System // *American Enterprise Institute*. 2002. 180 P.
 23. *Lawson A.* Dead persons and live organs. Report of Imperial College Medical Ethics Unit, Royal Berkshire Hospital // The 2th conference on transplantation from NHBDs. London, 2006.
 24. *Lundell M. et al.* Low incidence of brain death and organ donation in Sweden. Analyses of a six-year prospective registration of all deceased patients in intensive care units in Southern Sweden // *Organs, Tissues and Cells*. 2006. Vol. 9. № 1. P. 23–27.
 25. *Manialich M. et al.* Functions, responsibilities, dedication, payment, organization, and profile of the hospital transplant coordination in Spain in 2002 // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. № 5. P. 1633–1635.
 26. *Marks W.H. et al.* Organ donation and utilization, 1995–2004: entering the collaborative era // *Amer. J. of Transplant.* 2006. Vol. 6. № 2. P. 1101–1110.
 27. *Maroudy D. et al.* National transplant centers activities. Procurement of organs from deceased donors: approaching Muslim families // *Organs and Tissues*. 2004. Vol. 7. № 2. P. 129–131.
 28. *Matesanz R., Miranda B.* Organ donation—the role of the media and public opinion // *Nephrol Dial Transplant*, 1996. Vol. 11. P. 2127.
 29. *Matesanz R., Marazuela R., Domínguez-Gil B., Coll E. et al.* The 40 donors per million population plan: an action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain // *Transplant Proc.*, 2009. Vol. 41. P. 3453.
 30. *Matesanz R., Domínguez-Gil B., Coll E. et al.* Global strategies to meet the organ need Spanish experience as a leading country: what kind of measures were taken? // *Transplant International*, 2011. – doi:10.1111/j.1432–2277.2010.01204.x
 31. *Menoudakou G., Kostakis A.* The Institution of the transplant coordinators in Greece and the first results of the transplant coordinators' network // *Congress Book of 4th ETCO Meeting*. 2006. P. 138–139.
 32. *Miranda B., Canon J., Cuende N.* The Spanish organizational structure for organ donation: update // *Transplant. Reviews*. 2001. Vol. 15. № 1. P. 33–45.
 33. *Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J.* Non-heart-beating organ donation: overview and future perspectives // *European Society for Organ Transplant*. 2007. Vol. 20. P. 567–575.
 34. *Mone T.D.* The business of organ procurement // *Curr. Opinion in Organ Transplant*. 2002. Vol. 7. P. 60–64.
 35. *Moretti D. et al.* Profiles of European transplant coordinators // *Organs and Tissues*. 2004. Vol. 7. № 2. P. 95–100.
 36. *Patrzalek D. et al.* Eastern European perspective on transplant coordination // *Organs and Tissues*. 2004. Vol. 7. № 2. P. 101–104.
 37. *Pinson C.W. et al.* Health-related quality of life after different types of solid organ transplantation // *Annals of Surgery*. 2000. Vol. 232. № 4. P. 597–607.
 38. *Powner D.J., Darby J.M., Kellum J.A.* Proposed treatment guidelines for donor care // *Prog. in Transpl.* 2004. № 14. P. 16–28.
 39. *Roels L., Cohen B., Gachet C.* Realities in Organ Donation: Reply // *Am. J. of Transplantation*. 2007. Vol. 7. Issue 11. P. 2643–2644.
 40. *Roels L., Wight C. et al.* Donor Action: An International Initiative to Alleviate Organ Shortage // *Prog. Transplant*. 2001. Vol. 2. № 11. P. 90–97.
 41. *Rozenthal R.* Organ Donation: Quo vadis? // *Annals of Transplantation*. 2006. Vol. 11. № 3. P. 49–51.
 42. *Savulescu J.* Death, us and our bodies: personal reflections // *J. Medicine Ethics*. 2003. Vol. 29. P. 130–134.
 43. *Shafer T.J., Wagner D., Chessare J. et al.* Organ donation breakthrough collaborative: increasing organ donation through system redesign // *Crit. Care Nurse*. 2006. Vol. 26 (2). P. 33–42.
 44. *Sixty third World Health Assembly.* Resolution 63.22 on Human Organ and Tissue Transplantation. Global Observatory on Donation and Transplantation website. Available at: [http://www.transplant-observatory.org/Contents/Library/Documents %20and%20guidelines/Documents0/Documents%20and%20Guidelines /WHO %20Resolutions/ WHA63recen.pdf](http://www.transplant-observatory.org/Contents/Library/Documents%20and%20guidelines/Documents0/Documents%20and%20Guidelines/WHO%20Resolutions/WHA63recen.pdf). Last access: December 2010.
 45. *Squifflet J.P.* NHBD kidney transplantation: first Belgian experience. DVD 1 [electronic resource] / First National Meeting on Transplantation of Organs from NHB Donors. Brussels, 24.02.2006 // 2 DVDs, 8 GB., «Mevipro», www.mevipro.be, Brussels, 2006
 46. *Steering Committee of the Istanbul Summit.* Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul // *Lancet*, 2008. Vol. 372. P. 5.
 47. *Tessmer C.S. et al.* Do people accept brain death? A study in Brazil // *Progress in Transplantation*. 2007. Vol. 17. № 1. P. 63–67.
 48. *Van Norman G.A.* Ethical issues of importance to anesthesiologists regarding organ donation after cardiac death // *Curr. Opinion in Organ Transplant*. 2005. Vol. 10. P. 105–109.
 49. *Venturoli N., Venturi S., Taddei S. et al.* Organ donation and transplantation as health programs in Italy // *Prog Transplant.*, 2000. Vol. 10. № 1. P. 60–64.
 50. *Vulgamott G.* Creating Successful Organ Donation and Transplantation Collaboratives: Leading Practices from U.S. Experience / Pre-Congress Workshop of 2007 Organ Donation Congress [electronic resource] // <http://www.isodp2007.org> accessed 13.12.2007
 51. *Warren J.* Russian President Putin signs law letting organs, tissues to be transplanted in municipal hospitals // *Transplant. News*. 2007. Vol. 17. № 3. P. 9.
 52. *Whiting J.F. et al.* Cost-effectiveness of organ donation: evaluating investment into Donor Action and other donor initiatives // *Amer. J. of Transplant*. 2004. Vol. 4. P. 569–573.
 53. *Wolfe R.A. et al.* Developing organ offer and acceptance measures: when 'good' organs are turned down // *Amer. J. of Transplant*. 2007. Vol. 7. № 2. P. 1404–1411.
 54. *Wynn J.J., Alexander C.E.* Increasing organ donation and transplantation: the U.S. experience over the past decade // *Transplant International*, 2010. – doi:10.1111/j.1432–2277.2010.01201.x.

ИНФЕКЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ: ВСЕГДА ЛИ ЭТО ПРОТИВОПОКАЗАНИЕ К ДОНОРСТВУ?

Минина М.Г.

Московский координационный центр органного донорства
Департамента здравоохранения города Москвы

Проблема наличия тех или иных трансмиссивных инфекций у потенциальных доноров органов ощущается в России с каждым годом все острее. Это связано как с увеличением общего количества доноров, так и с использованием современных методов скрининговой диагностики возбудителей ВИЧ, инфекционных вирусных гепатитов, сифилиса. Основной вопрос, который необходимо решить специалистам: одинакова ли угроза, которую несет каждый из возбудителей инфекции для реципиента донорского органа. В статье рассматриваются современные данные по инфекциям у потенциальных доноров органов, основанные на анализе доступной отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: донорство органов, инфекции у доноров органов, лабораторная диагностика

INFECTIONS IN THE POOL OF POTENTIAL ORGAN DONORS: IS IT ALWAYS CONTRAINDICATION TO DONATION?

Minina M.G.

Moscow coordinating centre of organ donation
Moscow Department of Health

The presence of certain infection in potential organ donors is significant problem for Russian Transplantology. The increase in detection of donor's infections could be due to increase in general donor's pool and also to utilization of modern diagnostic screening. We should strictly define which infections carry a real threat to recipients and which are not. In the present paper we did the literature review which we believe will help us to solve the problem.

Key words: organ donation, infections on organ donors, laboratory diagnostic

ВВЕДЕНИЕ

Риск передачи инфекции через трансплантированный орган хорошо известен. В то же время «дефицит» органов для трансплантации и прогрессивно увеличивающийся «лист ожидания» реципиентов на трансплантацию того или иного органа служат побуждающими факторами для пересмотра перечня инфекций и диагностических подходов для их наиболее точного выявления. В условиях дефицита органов для трансплантации риск передачи инфекций через донорский орган реципиенту находится в динамическом балансе с риском наступления летального исхода реципиента в «листе ожидания» [1]. Данная статья рассматривает различные инфекции, передаваемые от донора реципиенту че-

рез трансплантируемый орган, частоту их встречаемости среди пула потенциальных доноров, а также риск передачи некоторых инфекций при трансплантации различных органов.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСАМИ

Вирус гепатита В (HBV)

Возбудитель инфекционного вирусного гепатита В может быть передан от донора реципиенту при трансплантации всех солидных органов. Степень риска трансмиссии зависит от стадии заболевания инфекционным вирусным гепатитом В, наличия или отсутствия возбудителя в крови, состояния репликации вируса в печени, анти-HBs-иммунного

Статья поступила в редакцию 24.01.11 г.

Контакты: Минина Марина Геннадьевна, к.м.н., руководитель Московского координационного центра органного донорства
Тел. 8-903-581-00-41, e-mail: minmar50@yahoo.com

статуса реципиента и донора [2]. Степень риска передачи вируса гепатита В от донора реципиенту может быть определена посредством выявления специфических маркеров вирусного гепатита. После острого заражения вирусом гепатита В поверхностный антиген вируса – HBs-Ag – появляется в крови зараженного человека в период от 6 недель до 3 месяцев с момента заражения. По истечении этого периода поверхностный антиген вируса исчезает из крови. Если поверхностный антиген персистирует в крови, это означает либо переход инфекции в хроническую форму, либо переход в носительство инфекции. Ig- M-анти-кор-(анти-НВс)-антитела представляют собой наиболее ранний иммунный ответ организма на внедрившуюся инфекцию и определяются в крови уже через 6 недель после заражения вирусом. Если у донора определяются Ig-G-анти-кор-антитела, необходимо помнить, что у людей, перенесших инфекцию вирусом гепатита В, данные антитела определяются в крови пожизненно. Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В появляются в крови после «коровских» антител. При этом период времени до их первого появления может составлять 6 месяцев. Период «окна», когда выявляется только изолированное присутствие анти-НВс-антител, обычно следует за острой инфекцией и характеризуется тем, что поверхностный антиген вируса к этому моменту уже исчезает из крови, а анти-НВс-антитела еще не сформировались. Скрининговое исследование донора органов на инфекцию вирусом гепатита В должно включать в себя HbsAg, анти-НВс-антитела и анти-НВс-антитела. По результатам исследования развитие нескольких клинических ситуаций возможно. У донора может быть изолированная позитивная реакция на HBs Ag, изолированная позитивная реакция на анти-НВс-антитела или на анти-НВс-антитела. Также «+»* анти-НВс-антитела и «+» анти-НВс-антитела могут присутствовать одновременно. Присутствие изолированной позитивной реакции на HBs-Ag может быть после вакцинации, после назначения специфического иммуноглобулина (НВИГ), после переливания продуктов крови от иммунизированных доноров или после перенесенной НВV-инфекции [3].

Изолированная положительная реакция на HBs-Ag

Трансмиссия вируса гепатита В была зафиксирована после трансплантации органов от доноров с «+» HBs-Ag [4,5]. В то же время хорошо известны случаи трансплантации различных органов от HBs-Ag «+» доноров реципиентам, не инфицированным вирусом гепатита В [6]. Благоприятный послеоперационный период у реципиентов в таких случаях зависит от того, был ли реципиент предварительно

вакцинирован от вируса гепатита В [7]. В настоящее время в мире сложилась общая для большинства стран тенденция возможности использования HBs-Ag «+» доноров для HBs-Ag «-» реципиентов. Учитывая, что поверхностный антиген вируса гепатита В передается с донорским органом реципиенту практически в подавляющем большинстве случаев, HBs-Ag «+» доноры используются только в качестве доноров сердечного трансплантата при наличии жизненных показаний у реципиента.

Изолированная положительная реакция на анти-НВс-антитела

Донор, у которого выявлена изолированная «+» реакция на анти-НВс-антитела, как правило, не имеют активной вирусной репликации и практически не несут угрозы передачи инфекции реципиенту. В то же время некоторые из таких доноров могут иметь ДНК вируса в сыворотке крови или в биопсиях печени, определяемую методом ПЦР [8]. Опыт работы с такими донорами показывает, что они могут передать инфекцию реципиенту [8]. Риск передачи инфекции составляет менее 1%, поэтому с учетом дефицита органов для трансплантации рекомендуется дополнительно выяснить историю вакцинаций донора от вируса гепатита В.

HBs-Ag «-» в сочетании с «+» анти-НВс-антителами и «+» анти-НВс-антителами

Подобный иммунологический профиль у донора свидетельствует о наличии у него иммунной защиты к вирусу гепатита В. При трансплантации органов от доноров с указанным иммунологическим статусом по отношению к вирусу гепатита В существует риск передачи вируса, поскольку печень продолжает содержать вирус в своих клетках, который на фоне иммуносупрессии у реципиентов может перейти в состояние репликации.

Изолированная «+» реакция на НВс-антитела

Данный клинический паттерн требует особого рассмотрения. Liang и др., используя метод ПЦР, выявили НВV-вирусемия у 30% здоровых доноров крови с позитивными IgG-анти-НВс-антителами и негативными анти-НВс-антителами. У 8% доноров была обнаружена вирусемия методом ПЦР на фоне IgG анти-НВс-антител и высоких титров анти-НВс-антител [9]. Широкая распространенность анти-НВс-антител среди популяции доноров органов и крови свидетельствует о высокой частоте встречаемости вируса гепатита В в общей популяции. Распространенность анти-НВс-антител среди популяции доноров органов в два раза выше, чем таковая среди доноров крови [9].

* «+» – позитивная реакция на антитела; «-» – негативная реакция на антитела (прим. н. редактора).

Риск получения HBV-инфекции *de novo* от анти-HBc-позитивных доноров различный и зависит от иммунного статуса реципиента. Реципиенты, позитивные по анти-HBs-антителам, имеют наименьший риск развития инфекции *de novo* после трансплантации печени от анти-HBc-донора. Реципиенты, которые позитивны только по анти-HBc-антителам, имеют более высокий риск приобретения инфекции *de novo* – 13%, а те реципиенты, у которых отсутствуют и анти-HBs, и анти-HBc-антитела, имеют наибольший риск – 72% заражения HBV-инфекцией [10]. Несмотря на то что анти-HBc «+» доноры обеспечивают всего 3,8% трансплантатов печени, 86% всех посттрансплантационных гепатитов В *de novo* происходят именно от этих доноров [11].

Риск заражения вирусом гепатита В зависит также от того, какой именно орган пересаживается. На сегодняшний день хорошо известен риск передачи вируса при трансплантации печени от донора с «+» анти-HBc-антителами. В то же время риск заражения минимален, если пересаживаются почки или сердце. В исследовании, выполненном в Калифорнийском университете, только в 1 случае из 42 случаев пересадки почки реципиент приобрел HBs-антиген. Из 7 случаев пересадки сердца от анти-HBc «+» доноров ни одного случая заражения у реципиентов зафиксировано не было. Но при этом из 6 трансплантаций печени от HBc «+» доноров у 3 реципиентов обнаружен в посттрансплантационном периоде HBs-антиген [12]. В другом исследовании, выполненном Kadian и соавт., об использовании HBc «+» доноров в трансплантологии 4 реципиента печени из 12, которым была пересажена печень от HBc «+» доноров, приобрели HBs-антиген, но ни один реципиент из 19, получивших донорскую почку, и ни один из 12 реципиентов сердечного трансплантата не получили заражения HBV-инфекцией [13].

Клинический опыт, который был приобретен в ходе лечения и наблюдения пациентов, получивших заражение HBV инфекцией *de novo*, свидетельствует о благоприятном клиническом протекании заболевания без признаков недостаточности пересаженного органа и неблагоприятного влияния на выживаемость трансплантата и пациента [14]. Таким образом, если анти-HBc «+» доноры рассматриваются в качестве доноров органов, в том числе печени, для трансплантации, длительная противовирусная терапия должна быть назначена.

Вирус гепатита С (HCV)

HCV-инфекция – наиболее частая причина развития хронических заболеваний печени. Около 170 млн человек во всем мире инфицированы данным вирусом [15]. Установлено, что у 5% доноров выявляются анти-HCV-антитела [16]. Большинство донорских служб повсеместно придерживаются

протокола обследования всех доноров на анти-HCV-антитела, которые обычно появляются в крови примерно через 2 месяца после первичного заражения. К сожалению, наличие анти-HCV-антител не свидетельствует о полном иммунитете к возбудителю вируса гепатита С, так же как и не предсказывает риск передачи вируса от донора реципиенту через трансплантированный орган [16, 17]. Риск трансмиссии вируса реципиенту лучше всего определять, используя ПЦР-диагностику РНК-вируса гепатита С в крови донора. Все потенциальные доноры, у которых определяется «+» ПЦР-реакция на РНК-вирус, считаются инфицированными, и в 100% случаев реципиент органа от такого донора получит заражение вирусом гепатита С. Обычно только 50% потенциальных доноров, имеющих «+» анти-HCV-антитела, также положительны на антиген вируса гепатита С, выявленный в реакции ПЦР. Несмотря на то что ПЦР-тест имеет специфичность 98%, возможности ПЦР в определении риска трансмиссии вируса очень невысоки, особенно в донорской популяции с низкой распространенностью HCV (55%), более того, ПЦР трудно осуществима у трупных доноров органов, когда есть ограничение по времени [16]. В дополнение необходимо учитывать, что риск трансмиссии вируса от доноров анти-HCV-позитивных и ПЦР-негативных на антиген вируса гепатита С на сегодняшний день неизвестен. В то же время исключение из донорской популяции всех доноров, анти-HCV-позитивных, приведет к тому, что органы, которые не инфицированы HCV, не будут использованы для трансплантации.

Установлено, что если пересаживать органы от HCV «+» доноров HCV «–» реципиентам, достоверно снижаются показатели выживаемости трансплантата и пациента. Также хорошо известно, что при трансплантации печени от HCV «+» доноров HCV «+» реципиентам, это не приводит к снижению выживаемости трансплантата и пациента в сравнении с трансплантацией печени от HCV «–» донора HCV «+» реципиенту [18–20]. Но у HCV «+» реципиентов, получивших печень от HCV «+» донора, частота рецидивов инфекции значительно выше. Кроме того, рецидив наступает быстрее [19]. Последующий анализ показал, что, когда наблюдается несовпадение генотипов вируса между донором и реципиентом, только один генотип вируса преобладает. Субтип 1b и тип 1 всегда становятся преобладающими [21]. Исследования показывают, что вирулентность штамма HCV-инфекции, безотносительно источника ее происхождения, может быть значительно более важным фактором в рецидиве инфекции у реципиента, нежели HCV-статус донора и реципиента. Для исключения из донорского пула потенциальных доноров с особо вирулентным штаммом вируса гепатита С необходимо скорейшее

внедрение в клиническую практику «быстрых» методов ПЦР-диагностики.

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ БАКТЕРИЯМИ

Сифилис

Иатрогенная трансмиссия возбудителя сифилиса – чрезвычайно редко встречаемое явление, особенно в условиях постоянно совершенствующейся техники переливания крови. На сегодняшний день неизвестно ни одного случая трансмиссии сифилиса от донора реципиенту через трансплантируемый орган. Риск передачи данной инфекции, установленный эмпирическим путем, не превышает 0,15%. Но даже такой низкий риск практически сводится к нулю с учетом условий изъятия и консервации донорских органов. Речь идет об использовании на этапе лечения потенциального донора в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии антибактериальных средств последнего поколения, а также низкой температуры консервации и хранения органов. Во всех странах мира положительная серология к возбудителю сифилиса у донора не является противопоказанием к изъятию и последующей трансплантации донорских органов. Кроме того, ряд клиник дополнительно назначает стандартный курс антибактериального лечения реципиентам, получившим органы от доноров с положительной серологией на сифилис. В доступной нам литературе мы нашли 3 статьи, описывающие положительный клинический опыт трансплантации органов от доноров, имевших положительные серологические реакции к *Treponema pallidum* [22–24].

Законодательное регулирование инфекционной безопасности донорства органов и тканей в Российской Федерации

На сегодняшний день в России нет отдельного подзаконного акта, регулирующего инфекционную безопасность пересадки органов и тканей. Тем не менее в 2000 г. Минздравом России был выпущен Приказ № 336 «О случае трансплантации почки в Областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбург от донора, зараженного ВИЧ и гепатитом С». Данный Приказ был издан по факту прецедента трансплантации почки от донора, зараженного ВИЧ и вирусом гепатита С. Приказ содержит Инструкцию по медицинскому освидетельствованию доноров крови, плазмы, клеток крови, также утвержденную Минздравом России 16.11.1998. Приказ рекомендует использовать положения данной Инструкции при работе с донорами органов и тканей. Некоторые выдержки из Приказа № 336 Минздравом России считаем необходимым привести в данном руководстве.

«В целях предупреждения передачи ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и других инфекци-

онных заболеваний путем трансплантации органов и тканей:

п. 5.2. Обеспечить, начиная с 01.12.2000, проведение предварительного, до начала забора трансплантатов, обследования на ВИЧ и вирусные парентеральные гепатиты доноров органов и тканей с помощью простых/быстрых тестов.

п. 6.1. Обеспечить использование для обследования донорской крови, органов и тканей только диагностических препаратов, имеющих разрешение Минздрава России».

Практическая составляющая данных положений Приказа реализуется через 2-этапное обследование потенциальных доноров органов и тканей, когда на 1-м этапе используются простые/быстрые тесты в условиях реанимационного отделения для диагностики ВИЧ, инфекционных вирусных гепатитов В и С. На 2-м этапе обследования используются иммуноферментные тест-системы для выявления антител к ВИЧ в сыворотке крови человека, поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-HCV-антитела) в сыворотке крови человека. Тесты считаются положительными и служат причиной отказа от донорства органов, если у потенциального донора обнаруживаются антитела к ВИЧ, HbsAg, анти-HCV-антитела, положительные серологические реакции с кардиолипидным и трепонемным антигенами. Собственно, сам отказ от донорства органов строится на основании положений Инструкции по медицинскому освидетельствованию доноров крови, плазмы, клеток крови Минздрава России от 16.11.1998, приведенных ниже.

«4. Противопоказания к донорству крови и ее компонентов

4.1. Абсолютные противопоказания (отвод от донорства независимо от давности заболевания и результатов лечения)

4.1.1. Гемотрансмиссивные заболевания:

Инфекционные:

- СПИД, носительство ВИЧ-инфекции, лица, относящиеся к группе риска.
- Сифилис, врожденный или приобретенный.
- Вирусные гепатиты, положительный результат исследования на маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, анти-HCV-антитела).
- Туберкулез, все формы.
- Бруцеллез.
- Сыпной тиф.
- Туляремия.
- Лепра».

Поскольку данная Инструкция разрабатывалась для крови и ее компонентов, в ней не учитываются потребности трансплантологии, связанные с дефицитом органов для трансплантации, и современные

представления, приведенные в данной статье, о возможности или невозможности использования донорских органов в каждом конкретном случае обнаружения инфекции. Запрещающий характер данной Инструкции на практике выражается в значительном ограничении пула потенциальных доноров. Так, только в Москве в 2009 г. в 96 случаях были заявлены отказы от донорства органов вследствие наличия той или иной инфекции. В то же время, как следует из материалов данной статьи, во всем мире существует гибкий подход к большинству инфекций, обнаруживаемых у потенциальных доноров органов, кроме ВИЧ. В России также пока нет опыта применения ПЦР-диагностики для обследования доноров органов, что приводит к потере донорских органов, не являющихся опасными с точки зрения трансмиссии инфекции реципиенту.

Вопрос, обсуждаемый в данной статье, находится не только в поле зрения трансплантологов. Для его решения потребуются компетентные мнения инфекционистов, а, учитывая общественный характер трансплантологии, возможно, и специалистов в области медицинской этики. На сегодняшний день качественный уровень трансплантологии в России не вызывает сомнений. Для перехода на узнаваемый количественный уровень необходимо использовать современный положительный опыт других стран для более полноценной работы собственной донорской службы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Eastlund T.* Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: Reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant.* 1995. Vol. 4. P. 455–477.
2. *Schaffner A.* Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 9–14.
3. *Terrault N.A., Wright T.L.* Viral hepatitis A through G. *Sleisenger and Fordtran: Gastrointestinal and liver disease.* W.B. Saunders. 1998.
4. *Lutwick L.I., Sywassink J.M., Corry R.J., Shorey J.W.* The transmission of hepatitis B by renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 1983. Vol. 19. P. 317–319.
5. *Wolf J.L., Perkins H.A., Schreeder M.T., Vincenti F.* The transplanted kidney as a source of hepatitis B infection. *Ann Intern Med.* 1979. Vol. 91. P. 412–413.
6. *Gonzalez-Peralta R.P., Andres J.M., Tung F.Y., Fang J.W. et al.* Transplantation of a hepatitis B surface antigen-positive donor liver into a hepatitis B virus-negative recipient. *Transplantation.* 1994. Vol. 58. P. 114–116.
7. *Chan P.C., Lok A.S., Cheng I.K., Chan M.K.* The impact of donor and recipient hepatitis B surface antigen status on liver disease and survival in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1992. Vol. 53. P. 128–131.
8. *Liang T.J., Baruch Y., Ben-Porath, Enat R., Basan L., Brown N.V. et al.* Hepatitis B virus infection in patients with idiopathic liver disease. *Hepatology.* 1991. Vol. 13. P. 1044–1051.
9. *Liang T.J., Bodenheimer H.C. Jr, Yankee R. et al.* Presence of hepatitis B and C viral genomes in US blood donors as detected by polymerase chain reaction amplification // *J. Med. Virol.* 1994. Vol. 42. P. 151–157.
10. *Dodson S.F., Issa S., Araya V. et al.* Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation.* 1997. Vol. 64. P. 1582–1584.
11. *Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al.* Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P. 1668–1674.
12. *Wachs M.E., Amend W.J., Ascher N.L. et al.* The risk of transmission of hepatitis B from HbsAg (–), HbcAb (+), HBIgM (–) organ donors. *Transplantation.* 1995. Vol. 59. P. 230–234.
13. *Kadian M., Hawkins K., Schwartz H., Miller C.* Use of hepatitis B core antibody-positive multi-organ donors // *J. Transplant. Coord.* 1994. Vol. 4. P. 57.
14. *Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L., Krom R.A., Wiesner R.H.* The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transplant. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 105–111.
15. *Alter M.J.* Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology.* 1997. Vol. 26. P. 62–65.
16. *Pereira B.J., Wright T.L., Schmid C.H., Bryan C.F. et al.* Screening and confirmatory testing of cadaver organ donors for hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994. Vol. 46. P. 886–892.
17. *Farci P., Alter H.J., Govindarajan S. et al.* Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science.* 1992. Vol. 258. P. 135–140.
18. *Mulligan D.C., Goldstein R.M., Crippin J.S. et al.* Use of anti-hepatitis C virus seropositive organs in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. P. 1204–1205.
19. *Ghobrial R.M., Steadman R., Gornbein J. et al.* A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C. *Ann. Surg.* 2001. Vol. 234. P. 384–393.
20. *Velidedeoglu E., Desai N.M., Campos L., Olthoff K.M. et al.* The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation.* 2002. Vol. 73. P. 582–587.
21. *Laskus T., Wang L.F., Rakela J. et al.* Dynamic behavior of hepatitis C virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. *Virology.* 1996. Vol. 220. P. 171–176.
22. *Gibel L.J., Sterling W., Hoy W. et al.* Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? // *J. Urol.* 1987. Vol. 138. P. 1226–1227.
23. *Caballero F., Domingo P., Rabella N., Lopez-Navidad A.* Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. *Transplantation.* 1998. Vol. 65. P. 598–599.
24. *Ko W.J., Chu S.H., Lee Y.H. et al.* Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence syphilis. *Transplant. Proc.* 1998. Vol. 30. P. 3667–3668.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ
ИНВАЗИВНЫМИ ГРИБКОВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ,

ТИК
ТИК

ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВТОРОГО
ШАНСА НЕ БУДЕТ



В/В, ТАБ.
ВИФЕНД[®]

ВОРИКОНАЗОЛ

**ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ
ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ**



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Копрорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



Тигацил – первый представитель класса глицилциклинов¹⁻³

- Преодолевает основные механизмы бактериальной резистентности
- Обладает широким спектром активности, включающим резистентные патогены грам+ (MRSA, VRE и т.д.) и грам- (БЛРС-продуценты, Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia), а также анаэробы и атипичные бактерии

Тигацил упрощает терапию сложных инфекций

- Высокая эффективность монотерапии при осложненных хирургических инфекциях^{4,5}
- Удобное дозирование – 2 раза в сутки¹

Тигацил – оптимальный выбор для отягощенных пациентов

- Для пациентов с аллергией на пенициллины¹
- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий¹
- Не требуется коррекции дозы у больных с почечной недостаточностью¹

Краткая информация по применению препарата Тигацил (тигациклин)

Фармакотерапевтическая группа: Тетрациклины

Фармакологические свойства: Тигациклин принадлежит к классу глицилциклинов, обладает широким спектром антибактериальной активности, включающим резистентные штаммы и атипичные бактерии, ингибирует трансляцию белка у бактерий за счет связывания с 30S-субъединицей рибосомы и блокирования проникновения молекул аминоацил-тРНК на А-сайт рибосомы, что препятствует включению аминокислотных остатков в растущие пептидные цепи. По отношению к тигациклину не действуют два основных механизма развития устойчивости, наблюдаемые по отношению к тетрациклину: рибосомальная защита и отток. Между тигациклином и большинством классов антибиотиков не существует перекрестной устойчивости, обусловленной мишенью.

Показания к применению: Осложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам. Дети до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 30-60 минут. Начальная доза составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов в течение 5-14 дней. Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией больного на лечение. Коррекции дозы не требуется больным с почечной недостаточностью, а также больным с легким и среднетяжелым снижением печеночной функции.

Побочное действие: Тошнота, рвота, которые обычно возникали в начале лечения (в первый или второй день лечения) и в большинстве случаев были легкими или среднетяжелыми, диарея, боли в животе; повышение печеночных ферментов; головокружение; зуд, сыпь.

Полная информация о препарате Тигацил содержится в инструкции по медицинскому применению, одобренной Росздравнадзором 13.10.2009 г., РУ № 008024.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил. 2. Bradford PA. Tigecycline: a first in class glycycline. Clin Microbiol Newsletter. 2004;26:163-168. 3. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, et al. Glycyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:2226-2228. 4. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis. 2005;41(suppl 5):S341-S353. 5. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis. 2005;41 (suppl 5):S354-S367.

