

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ



ТОМ XIII

№2-2011



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.** Maminck 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.

Полную информацию о препарате можно получить в ЗАО «Аstellас Фарма» ■ 109147 Россия, Москва, ул. Марксистская, 16; тел. (495) 737-07-56, факс (495) 737-07-54

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 № 2–2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – С.В. Готье

В.Ю. Абрамов
Э.М. Балакирев
Д.А. Гранов
В.В. Горбунов
И.М. Ильинский
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. Хубутя (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 принадлежностей 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 16.05.11.

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 ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.
Заказ № 1810

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах.
III сообщение регистра Российского трансплантологического общества
Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени

Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Погребниченко И.В., Порунова А.К., Образцова Н.П., Цирульникова И.Е.

Конверсия на такролимус у пациентов с поздним острым и хроническим отторжением трансплантированной почки

Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д., Фролов А.В., Фролова Н.Ф., Томила Н.А.

Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени

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

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца

Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., Миронков Б.Л., Бугров А.В.

Сравнительное исследование структуры эмоциональных нарушений у больных до и после ортотопической трансплантации печени

Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей

Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Цирульникова О.М., Готье С.В.

Результаты гибридного метода лечения сочетанной патологии (пороки сердца и ИБС) у больных с высоким уровнем операционного риска

Анискевич Г.В., Семеновский М.Л., Честухин В.В., Вавилов П.А.

CONTENTS

5 EDITORIAL

6 Progress in organ donation and transplantation in Russian Federation in 2006–2010.
3rd report of National Registry
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M., Ibragimova O.S.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCHES

- 21 Single-center experience of ABO-incompatible liver transplantation
Gautier S.V., Tsiulnikova O.M., Ammosov A.A., Lurie Y.E., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Pogrebniuchenko I.V., Porunova A.C., Obratsova N.P., Tsiulnikova I.E.
- 29 Conversion to tacrolimus in patients with late acute and chronic rejection of transplanted kidney
Stolyarevich E.S., Artjukhina L.Y., Kim I.G., Kurenkova L.G., Fedorova N.D., Frolov A.V., Frolova N.F., Tomilina N.A.
- 37 Different courses of HBV infection after liver transplantation
Syutkin V.E., Andreytzeva O.I., Salienco A.A., Chugunov A.O., Chzhao A.V.
- 46 Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in cardiac allograft vasculopathy
Shevchenko O.P., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.Y., Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Bugrov A.V.
- 52 Comparative study of emotional disorders structure in patients before and after orthotopic liver transplantation
Mikhaylichenko T.G., Gerasimova O.A., Zherebtsov F.K., Granov D.A.
- 58 Neopterin in pediatric living-donor liver transplant patient
Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Pishchulina M.E., Tsiulnikova I.E., Muratova N.Sh., Tsiulnikova O.M., Gautier S.V.
- 63 Hybrid treatment of complex combined coronary and valve disease for patients with high level of operational risk
Aniskevich G.V., Semenovskiy M.L., Chestukhin V.V., Vavilov P.A.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ускоренное гуморальное отторжение аллотрансплантата сердца (клиническое наблюдение)

Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Татиевская З.В., Шумаков Д.В.

Малоинвазивные методы в лечении билиарных осложнений после трансплантации печени

Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Катрич А.Н., Быков М.И., Порханов В.А.

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга у реципиента почечного трансплантата

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капланская И.Б., Максимов Д.П.

«Синдром обкрадывания» селезеночной артерией после ортотопической трансплантации печени

Загайнов В.Е., Серегин А.А., Зайцев А.И., Бельский В.А., Рыхтик П.И., Заречнова Н.В., Васенин С.А., Рябова Е.Н., Горохов Г.Г., Шкалова Л.В.

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лимбальная трансплантация как способ индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска

Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Борзенко С.А.

Ишемическое повреждение аллотрансплантированных почек и активность матриксных металлопротеиназ

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

Применение сывороточного иммуноглобулина для десенсибилизации перед трансплантацией почки и лечения гуморального отторжения

Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.

ОТЧЕТЫ О МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Международные консультации по созданию единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человека

Орлова О.В.

ЮБИЛЕИ

Информация о научно-учебном центре ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»

CASE REPORTS

70 Accelerated humoral (antibody-mediated) rejection of the cardiac allograft (a case report)
Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Iljinsky I.M., Mogeiko N.P., Tatievskaya Z.V., Shumakov D.V.

78 Miniinvasive methods in the treatment of biliary complications after liver transplantation
Popov A.Y., Lishchenko A.N., Davydenko M.N., Katrich A.N., Bykov M.I., Porkhanov V.A.

83 The pure red blood cell aplasia in renal transplant recipient
Dzumabaeva B.T., Birjukova L.S., Kaplanskaya I.B., Maksimov D.P.

87 Splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation
Zagainov V.E., Seregin A.A., Zaitsev A.I., Belsky V.A., Rykhtik P.I., Zarechnova N.V., Vasenin S.A., Ryabova E.N., Gorokhov G.G., Shkalova L.V.

LITERATURE REVIEWS

95 Limbal transplantation as a method of local immune tolerance induction in high risk keratoplasty
Tonaeva Kh.D., Onishchenko N.A., Borzenok S.A.

103 Ischemic injury of kidney allografts and expression of matrix metalloproteinases
Arefjev M.L., Minina M.G., Iljinsky I.M.

110 Intravenous immunoglobulin administration for desensitization before renal transplantation and managing antibody-mediated rejection
Sushkov A.I., Moysyuk Y.G.

INTERNATIONAL CONFERENCES REPORTS

122 Global consultation on establishment a unified surveillance system for donation and transplantation of organs, tissues and cells of human origin
Orlova O.V.

ANNIVERSARY

126 Information of scientific and training facility at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной номер нашего журнала приурочен к началу III Всероссийской конференции с международным участием «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии», которая состоится 30–31 мая 2011 года в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. Предыдущая, II Всероссийская конференция, посвященная этой проблеме, состоялась 19–20 мая 2009 г.

В настоящее время в нашей стране пересматривается и совершенствуется нормативно-правовая база трансплантации и донорства органов. В Федеральном Собрании Российской Федерации обсуждается проект федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; в Минздравсоцразвития России разрабатывается проект нового федерального закона «О донорстве органов и их трансплантации».

Организаторами конференции являются Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», Российская академия медицинских наук, I Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Межрегиональная общественная организация «Профессиональная медицинская ассоциация трансплантационных координаторов».

Насыщенная программа конференции включает анализ российского и международного опыта организации и координации донорства органов, обсуждение проблем, связанных с оказанием трансплантологической помощи в регионах Российской Федерации. Планируются выступления вице-президента Всемирного трансплантологического общества Фрэнсиса Дельмонико, председателя немецкой системы органного донорства, члена Европарламента Гюнтера Кирсте, директора национального бюро трансплантации Испании, «отца испанской модели донорства» Рафаэля Матесанца. В обсуждении организационно-правовых, этических, социальных аспектов донорства органов примут участие ведущие специалисты в области организации здравоохранения, представители духовенства, органов государственной власти, партий и общественных организаций.

Наряду с предупреждением и лечением социально значимых заболеваний спасение неизлечимо больных путем трансплантации органов – это еще один важный ресурс сбережения нации. Для его реализации необходимо построить систему органного донорства, которая обеспечит самодостаточность нашей страны в этой важной области. Наша общая задача – превратить донорство органов для трансплантации из национальной проблемы в национальное достояние.

*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*



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'S.V. Gomye'.

С.В. Гомье

РАЗВИТИЕ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006–2010 ГОДАХ. III СООБЩЕНИЕ РЕГИСТРА РОССИЙСКОГО ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Готье С.В.^{1, 2}, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}, Хомяков С.М.^{1, 2}, Ибрагимова О.С.¹

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

² Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

В статье приведены данные третьего отчета регистра Российского трансплантологического общества, который отражает донорскую и трансплантационную активность в Российской Федерации в 2006–2010 гг. Анализ данных демонстрирует четкие положительные тенденции в течение 5-летнего периода. Дальнейшее сохранение указанных тенденций возможно только при условии создания новых региональных донорских инфраструктур и модернизации действующих, деятельность которых должна быть направлена на максимальное увеличение количества лечебных учреждений, участвующих в органном донорстве, и на расширение практики констатации смерти мозга и выполнение мультиорганных трансплантаций.

Ключевые слова: донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, поджелудочной железы.

PROGRESS IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN RUSSIAN FEDERATION IN 2006–2010. 3RD REPORT OF NATIONAL REGISTRY

Gautier S.V.^{1, 2}, Moysyuk Y.G.^{1, 2}, Khomyakov S.M.^{1, 2}, Ibragimova O.S.¹

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

² All Russian Public Organization «Russian Transplant Society»

The article presents the third report of the Registry of Russian transplant society, taking into account donor and transplant activity in the Russian Federation in 2006–2010. Data analysis proves clear positive trends during the last 5 years. The further progress is possible through the creation and modernization of regional donor infrastructures whose activities should be aimed at increasing of the number of donor hospitals and its rational use by expansion of brain death verification and performance of multiorgan procurement.

Key words: organ donation, transplantation of the kidney, liver, heart, pancreas.

ВВЕДЕНИЕ

Предыдущие два сообщения регистра были опубликованы в 2009 и 2010 гг. [1, 2]. В них отмечены начавшиеся с 2006 г. положительные тенденции к увеличению абсолютного числа эффективных трупных доноров в большинстве регионов и в стране в

целом, к возрастанию частоты постановки диагноза «смерть мозга» у доноров. Эти тенденции наблюдались и в 2010 г.

С 2008 г. данные национального регистра входят в международный регистр International Registry of Organ Donation and Transplantation (IRODaT) и пу-

Статья поступила в редакцию 29.03.11 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической трансплантологии.

Тел. 8-963-644-96-31, **e-mail:** moysyuktrans@list.ru

бликуются в журнале *Organs, tissues & cells* (The Journal of European Transplant Coordinators Organization) [3, 4], а также на сайте <http://www.tpm.org>.

Ниже (рис. 1–6) без комментариев приведены международные показатели 2009 г.

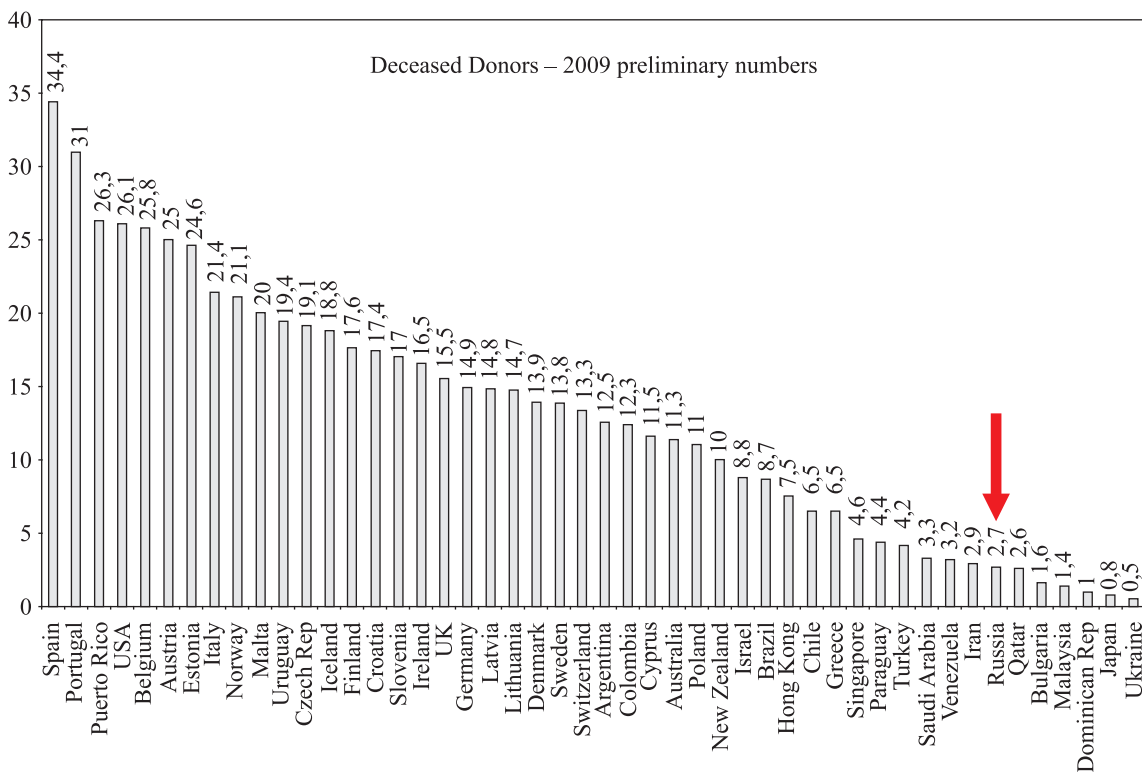


Рис. 1. Количество трупных доноров на 1 млн населения в 2009 г.

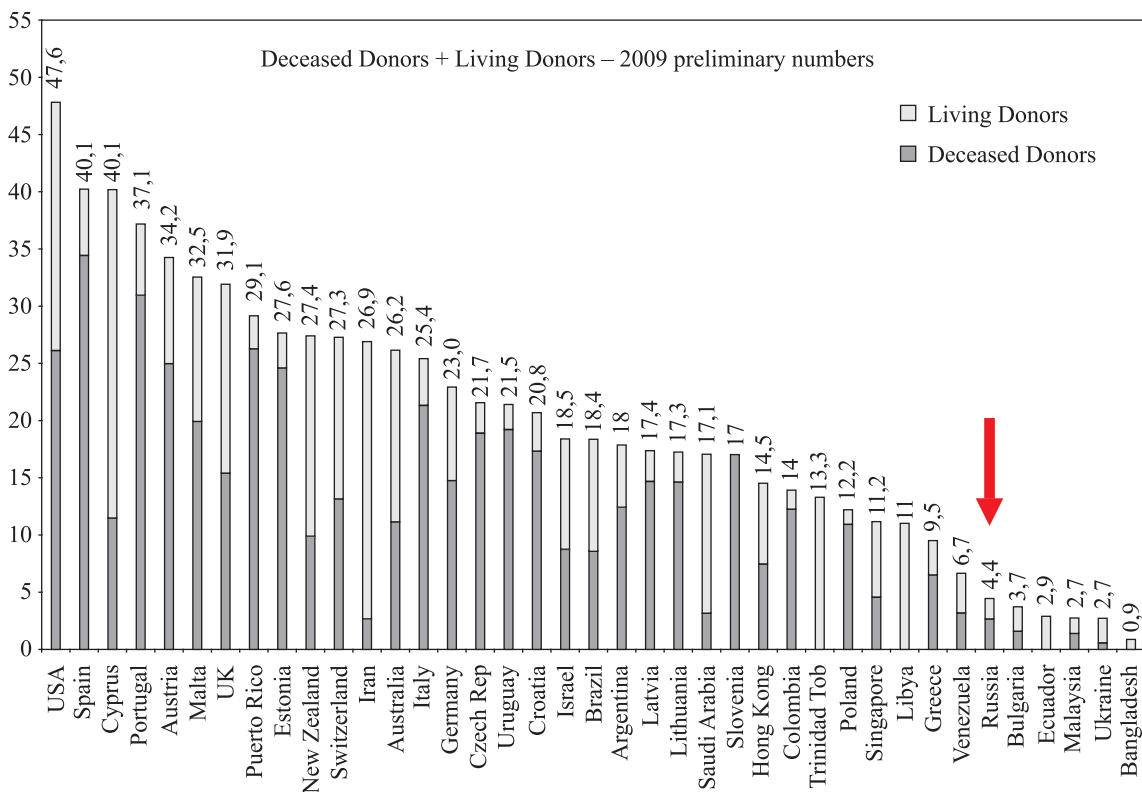


Рис. 2. Прижизненное и посмертное донорство в 2009 г. (количество доноров на 1 млн населения)

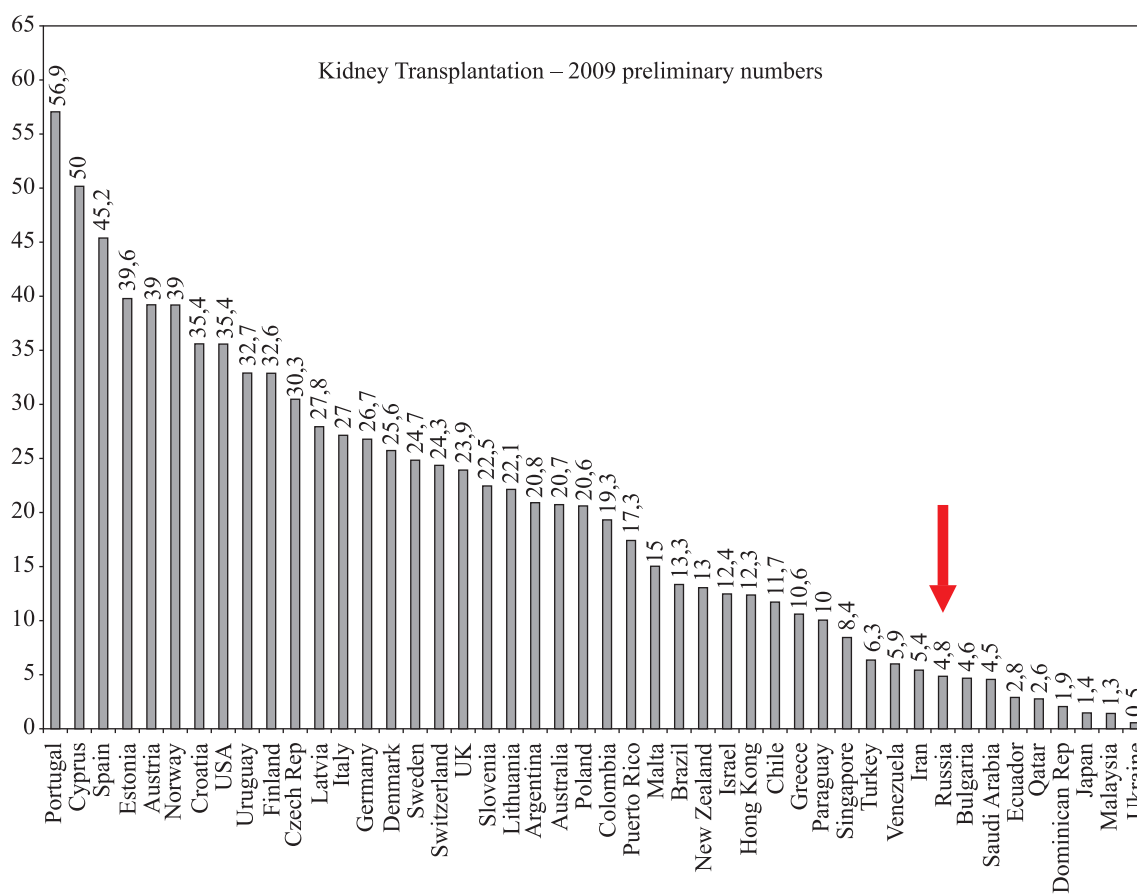


Рис. 3. Количество трансплантаций почки от трупных доноров на 1 млн населения в 2009 г.

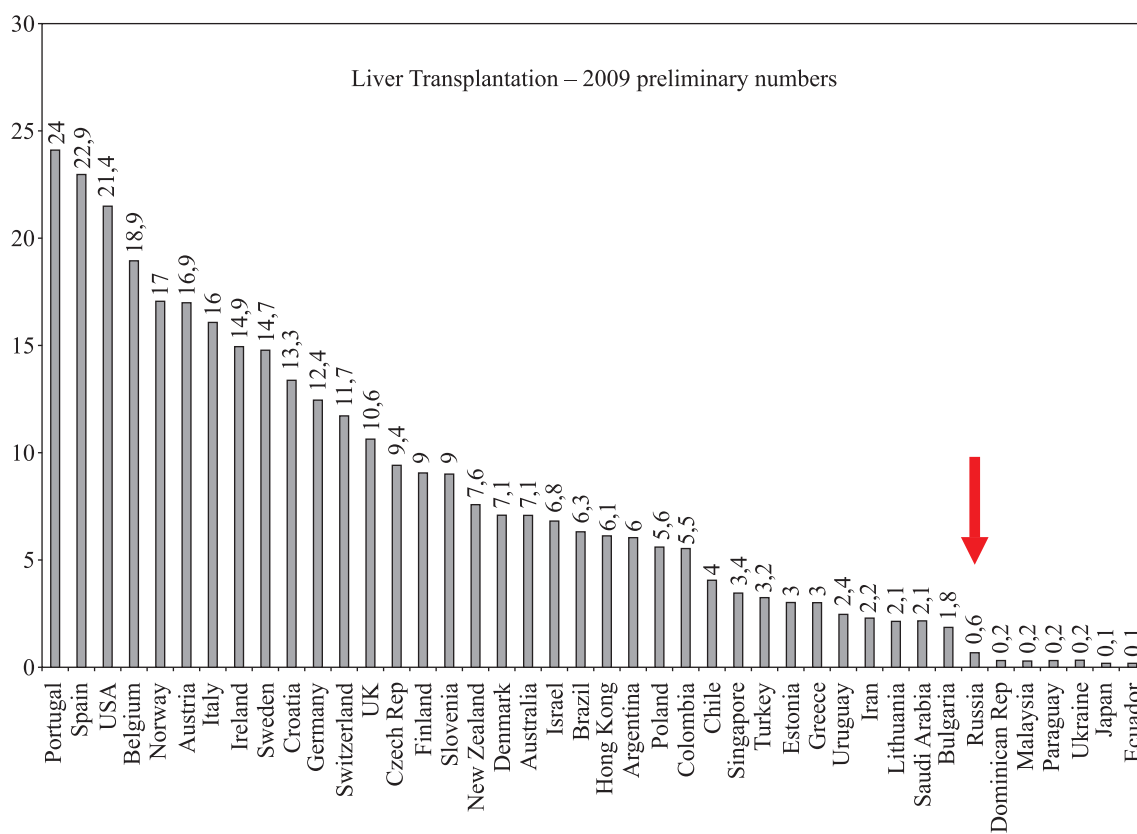


Рис. 4. Количество трансплантаций печени от трупных доноров на 1 млн населения в 2009 г.

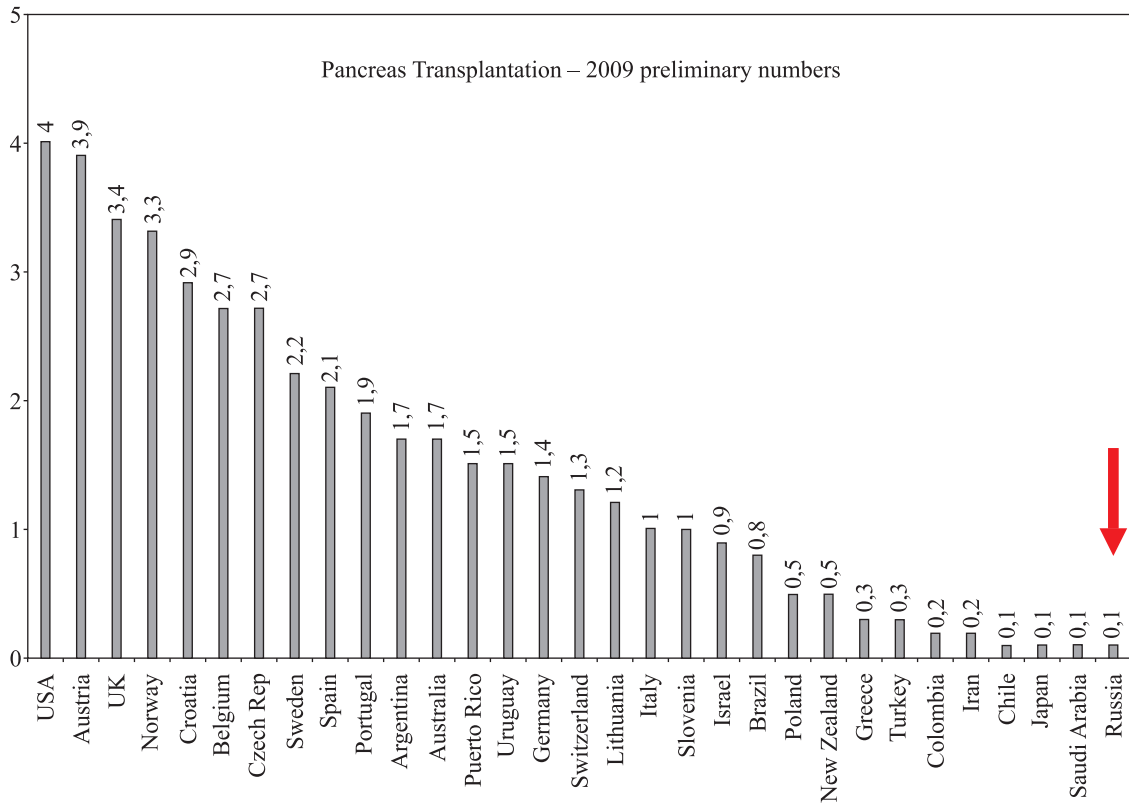


Рис. 5. Количество трансплантаций поджелудочной железы на 1 млн населения в 2009 г.

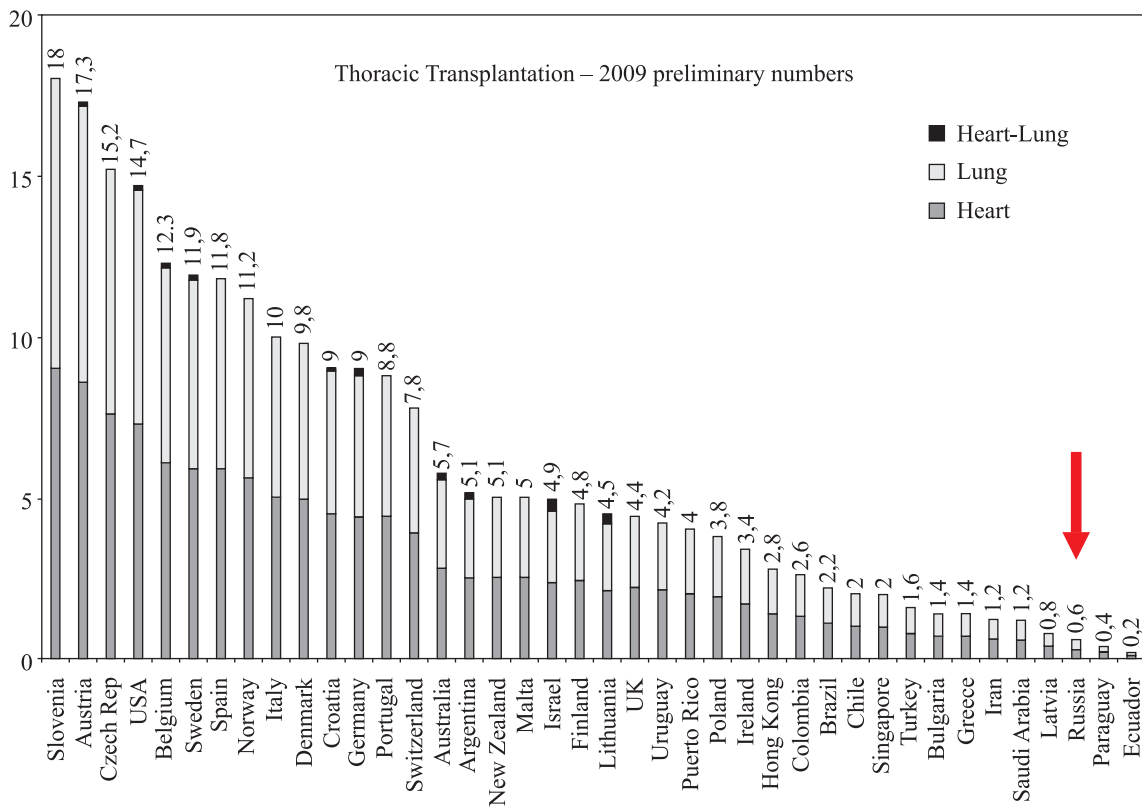


Рис. 6. Количество трансплантаций торакальных органов на 1 млн населения в 2009 г.

2010 год характеризовался максимальным ростом абсолютных значений показателей донорской и трансплантационной активности за весь 5-летний период (табл. 1).

На 31 декабря 2010 года в стране функционировали 35 центров трансплантации органов, из которых трансплантация почки осуществлялась в 31, трансплантация сердца – в 7, трансплантация печени – в 11, трансплантация поджелудочной железы – в 3 (табл. 2).

Рабочая группа выражает благодарность всем постоянным и новым участникам регистра, предоставившим данные за 2010 год.

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО

На сегодняшний день в России по-прежнему отсутствует единая национальная система организации посмертного органного донорства, не определен порядок функционирования учреждений здравоохранения, в которых осуществляют-

Таблица 1

Донорство и трансплантация органов в России в 2010 году

Показатель	Количество	Количество на 1 млн населения РФ
Донорство		
Трупные доноры	487	3,4
Живые родственные доноры	256	1,8
Трансплантация органов		
Почка, в том числе трупная от живого донора	1037 867 170	7,3
Печень, в том числе трупная от живого донора	209 121 88	1,5
Сердце	97	0,7
Поджелудочная железа	19	0,1
Легкие	1	
Всего пересажено органов	1363	7,5

Таблица 2

Трансплантационная активность центров РФ в 2010 году

№	Название трансплантационного центра	Число трансплантаций органов					Всего пересажено органов
		Почка	Печень	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	
Центральный федеральный округ							
1	ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» (ФНЦТИО), Москва	117 трупная – 68 родственная – 49	91 трупная – 24 (в том числе 1 разделенный трансплантат для 2 реципиентов) родственная – 67 (правая доля – 15; левый латеральный сектор – 52)	38	8		254 почка + подж. железа – 7 печень + почка – 2 печень + подж. железа – 1 сердце + почка – 1
2	У РАМН «Российский научный центр хирургии» (РНЦХ), Москва	54	22 трупная – 3 родственная – 19 (правая доля – 7, левая доля – 1, левый латеральный сектор – 11)		5		81 почка + подж. железа – 5
3	ФГУ «Российская детская клиническая больница» (РДКБ), Москва	37 (трупные)					37
4	ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии» (НИИ урологии), Москва	30 трупная – 11 родственная – 19					30
5	ФГУ «Гематологический научный центр РАМН» (ГНЦ), Москва	14 (трупные)					14

Продолжение табл. 2

№	Название трансплантационного центра	Число трансплантаций органов					Всего пересажено органов
		Почка	Печень	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	
6	У РАМН «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (НЦССХ), Москва			11			11
7	Клиническая больница № 119 ФМБА России (КБ № 119), Москва	16 (трупные)					16
8	ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва	65 (трупные)					65
9	ГУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» (НИИСП), Москва	91 трупная – 90 родственная – 1	37 (трупные)	7	6		141 почка + подж. железа – 5
10	ГУЗ «Городская клиническая больница № 7», Московский городской центр трансплантации почки (ГКБ № 7), Москва	82 (трупные)					82
11	ФГУЗ «Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна), Москва		2 родственные – правая доля				2
12	Центр трансплантации печени и почки ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (ОКБ), Белгород	10 (трупные)	4 (трупные)				14
Северо-Западный федеральный округ							
13	ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» (РНЦРХТ), Санкт-Петербург		21 (трупные)				21
14	ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» (ГМУ), Санкт-Петербург	13 трупная – 10 родственная – 3					13
15	ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (ФЦСКиЭ), Санкт-Петербург			4			4
16	ГУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (НИИСП), Санкт-Петербург	64 (трупные)	1 (трупная)				65
17	Городской Центр трансплантации органов и тканей на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 31» (ГКБ № 31), Санкт-Петербург	10 (трупные)					10

Продолжение табл. 2

№	Название трансплантационного центра	Число трансплантаций органов					Всего пересажено органов
		Почка	Печень	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	
18	ГУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (ЛОКБ), Санкт-Петербург	16					16
Приволжский федеральный округ							
19	ГУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКБ Татарстан), Казань	31 трупная – 24 родственная – 7					31
20	ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (ПОМЦ), Н. Новгород	37 трупная – 20 родственная – 17	6 (трупные)				43
21	Самарский центр трансплантации органов и тканей, Клиника ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (ГМУ), Самара	40 (трупные)					40
22	Клиническая больница № 3 ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» (ГМУ), Саратов	8 (родственные)					8
23	ГУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава Республики Башкортостан (РКБ), Уфа	18 трупная – 4 родственная – 14					18
24	ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Республики Башкортостан (РДКБ), Уфа	2 (родственные)					2
25	МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (ГКБ № 1), Оренбург	1 (родственная)					1
Южный федеральный округ							
26	ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (УНЦ), Волжский	35 трупная – 30 родственная – 5					35
27	ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Департамента здравоохранения Краснодарского края (ККБ № 1), Краснодар	42 (трупные)	12 (трупные)	28		1	83
Уральский федеральный округ							
28	ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ОКБ), Екатеринбург	28 трупная – 27 родственная – 1	12 (трупные)	4			44

Окончание табл. 2

№	Название трансплантационного центра	Число трансплантаций органов					Всего пересажено органов
		Почка	Печень	Сердце	Поджелудочная железа	Легкие	
29	ГУЗ «Челябинская областная клиническая больница» (ОКБ), Челябинск	15 трупная – 12 родствен- ная – 3					15
Сибирский федеральный округ							
30	ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» (НИИПК)	25 (трупные)		5			30
31	ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ОКБ), Новосибирск	41 (трупные)	1 (трупная)				42
32	ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» (ОКБ Кемерово)	35 трупная – 34 родствен- ная – 1					35
33	Омский областной центр трансплантации органов МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.» (ГКБ № 1), Омск	36 (трупные)					36
34	ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (ОКБ), Иркутск	17 трупная – 16 родствен- ная – 1					17
Дальневосточный федеральный округ							
35	Республиканская больница № 1 – «Национальный центр медицины» Минздрава Республики Саха (НМЦ), Якутск	7 (родствен- ные)					7
	ИТОГО:	1037	209	97	19	1	1363
	Данные 2009 года	830	175	46	8	1	1063

ся работы по заготовке донорских органов. Задача обеспечения деятельности центров трансплантации решается ими самостоятельно, и только в Москве, Санкт-Петербурге и Новосибирске – независимыми центрами координации органного донорства. В табл. 3 представлены данные о донорской активности в функционирующих регионах.

За анализируемый период организованы новые донорские программы в 8 регионах (Самарская область, Белгородская область, Республика Татарстан, Иркутская область, Нижегородская область, Краснодарский край, Челябинская область, Республика Башкортостан). Примечательно, что при ор-

ганизации этих программ изначально был взят курс на преимущественное использование доноров с констатированной смертью мозга и выполнение мультиорганых изъятий в соответствии с потребностями вновь созданных центров трансплантации.

После значительной интенсификации работы в области посмертного органного донорства в период 2006–2008 гг. 2009 год характеризовался стабилизацией, как по большинству регионов, так и стране в целом. В 2010 году показатель количества трупных доноров на 1 млн населения широко варьирует по регионам – от 0,5 (Республика Башкортостан) до 13,7 (г. Москва, Московский координационный

Таблица 3

Посмертное донорство органов (число эффективных доноров) в регионах РФ в 2006–2010 гг.

Регионы	2006	2007	2008	2009	2010	Динамика, %
Москва	87	126	135	136	151	73,6
Московская область	24	45	59	52	71	195,8
Санкт-Петербург	30	45	47	47	41	36,7
Краснодар	0	0	0	3	3	9
Новосибирск	17	11	18	29	35	105,9
Кемерово	16	13	18	18	22	37,5
Самара	4	17	24	18	20	400
Омск	10	15	13	19	19	90
Волгоград	5	0	11	15	16	220
Екатеринбург	14	13	12	13	14	0
Ленинградская область	12	8	11	11	13	8,3
Республика Татарстан	0	3	1	3	12	300
Нижегород	0	0	0	7	11	5 7
Иркутск	0	0	4	6	10	150
Челябинск	0	0	0	0	6	
Белгород	0	2	3	2	5	1 5
Республика Башкортостан	0	0	0	0	2	
Воронеж	6	2	8	2	0	
Всего	225	300	364	381	487	116,4

центр органного донорства), составляя в среднем по стране 3,4 (рис. 7).

Прирост абсолютного числа эффективных доноров по отдельным регионам составил от 0 до 400%, а общее количество увеличилось более чем в 2 раза по сравнению с 2006 годом. В 2010 году существенное увеличение количества эффективных доноров произошло преимущественно в результате деятельности новых региональных программ. Таким образом, к настоящему моменту функционирует 18 региональных программ посмертного донорства, активность которых широко варьирует при оценке по показателю количества доноров на 1 млн населения. Рубеж 10 эффективных доноров на 1 млн населения преодолен только в Москве, Новосибирске и Московской области. Этот показатель, очевидно, должен стать целевым для всех действующих программ.

Распределение донорской активности по федеральным округам РФ приведено на рис. 8.

Достижением последних 5 лет стало расширение практики констатации смерти мозга у потенциальных доноров и, соответственно, увеличение доли доноров со смертью мозга (ДСМ) с 42% в 2006 году до 58% в 2010 году (рис. 9). При этом доля мультиорганных доноров достигла в 2010 году 36%. По регионам в 2010 году этот показатель ва-

рирует от 9,1 до 100%. Исходя из опыта работы крупных региональных донорских программ, обеспечивающих трансплантации как почки, так и других органов, он должен составлять не менее 50%, а в идеале – 60–80%. Не вызывает сомнения, что асистолические доноры должны рассматриваться с разумным ограничением, только как дополнительный источник донорских почек.

Анализ эффективности работы донорских служб по выполнению мультиорганных изъятий для получения экстраренальных трансплантатов выявил возрастание доли мультиорганных изъятий с 21% в 2006 году до 36% в 2010 году. Наиболее эффективно доноры со смертью мозга используются там, где функционируют программы трансплантации экстраренальных органов и показатель количества органов, пересаженных от одного донора, достигает 3,4 (донорская программа ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова на территории Московской области). Примером современного подхода к использованию ресурсов посмертного донорства может стать первый год работы донорской и трансплантационной программ на базе Краснодарской краевой клинической больницы № 1 им. С.В. Очаповского.

2010 год характеризовался стабильным уровнем прижизненного донорства (рис. 10).

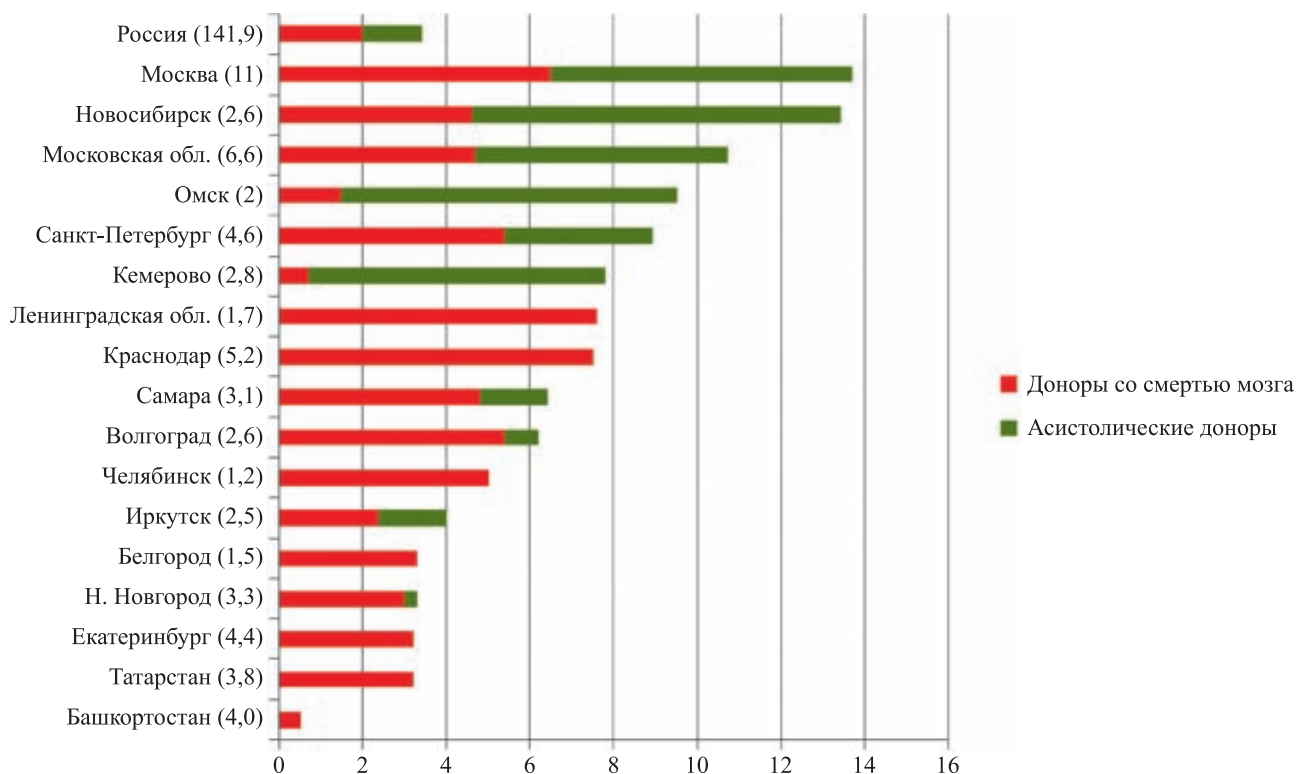


Рис. 7. Количество доноров на 1 млн населения в регионах в 2010 году. Донорские программы функционируют в 17 регионах РФ с населением 62,9 млн человек (44,3% населения России)



Рис. 8. Число эффективных доноров на 1 млн населения федеральных округов РФ

При этом необходимо отметить, что если операции по трансплантации фрагментов печени от живых родственных доноров на сегодняшний день фактически являются прерогативой двух центров,

реализующих эту технологию, то возможности центров трансплантации почки в развитии прижизненного донорства реализуются в ряде регионов далеко не полностью.

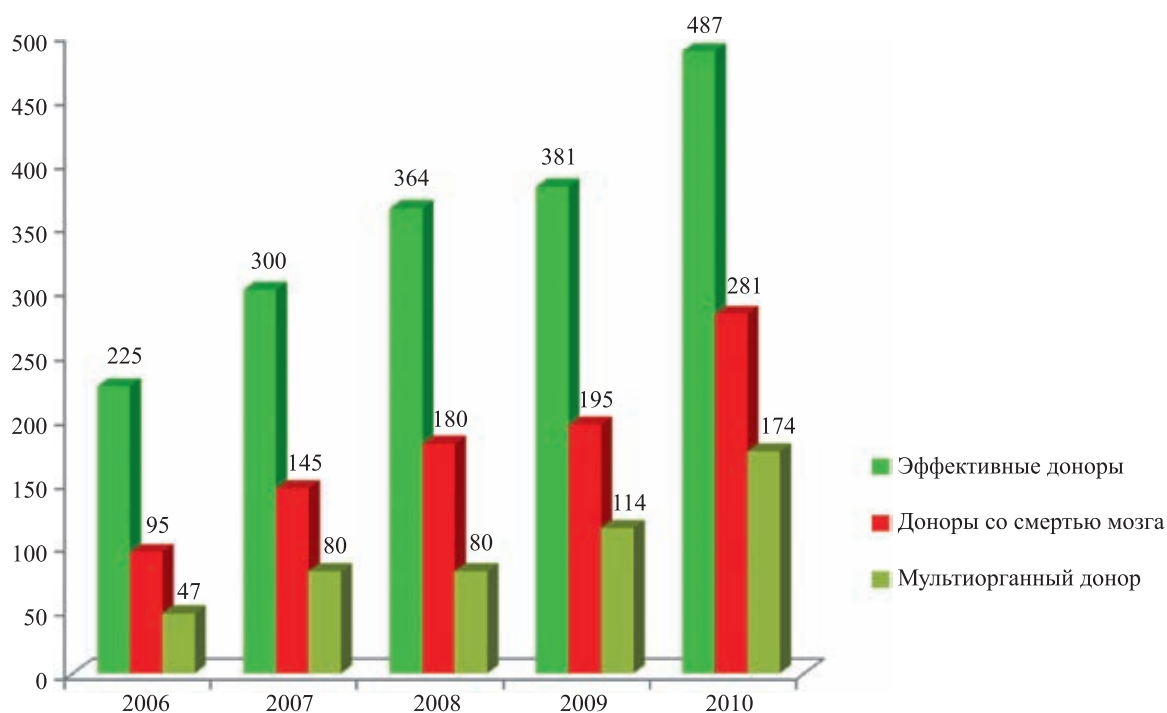


Рис. 9. Качественные изменения в структуре посмертного донорства

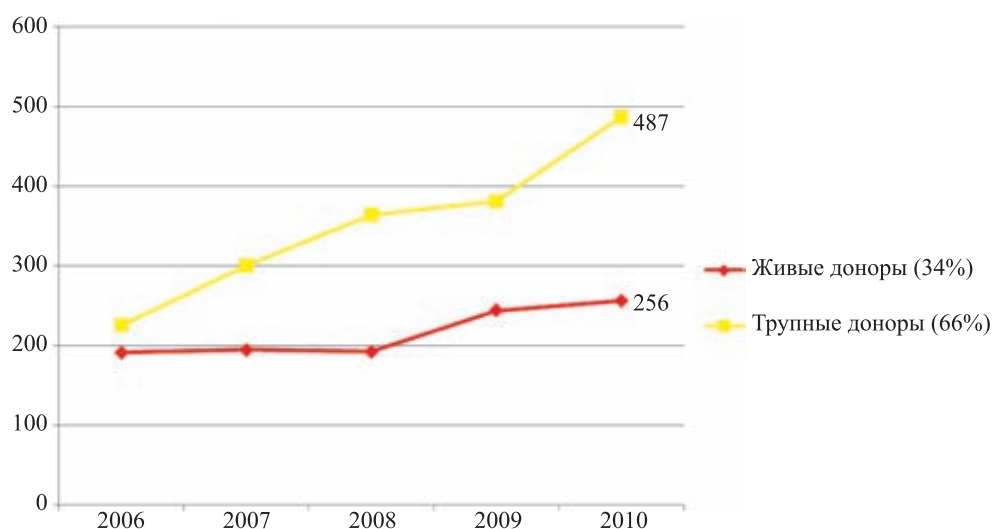


Рис. 10. Прижизненное и посмертное донорство органов в России в 2010 году (n = 743)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Актуализированные данные по трансплантации почки на 31 декабря 2010 года приведены на рис. 11.

При сохранении тенденции к постоянному росту, начиная с 2006 года, в 2010 году впервые количество трансплантаций почки превысило 1000, составив 7,3% на 1 млн населения. Приходится констатировать, что доля трансплантаций от живых родственников доноров имеет тенденцию к относительному снижению и составляет 16,4%, тогда как в

2006 году она составляла 25%, что говорит о недостаточном использовании этого ресурса.

Для информации приводим статистические данные об обеспеченности трансплантацией почки населения по федеральным округам РФ (рис. 12). При этом нужно учитывать, что значение обеспеченности трансплантацией почки жителей Центрального федерального округа не является объективным, так как включает в себя значительное число трансплантаций, выполненных больным из других федеральных округов.

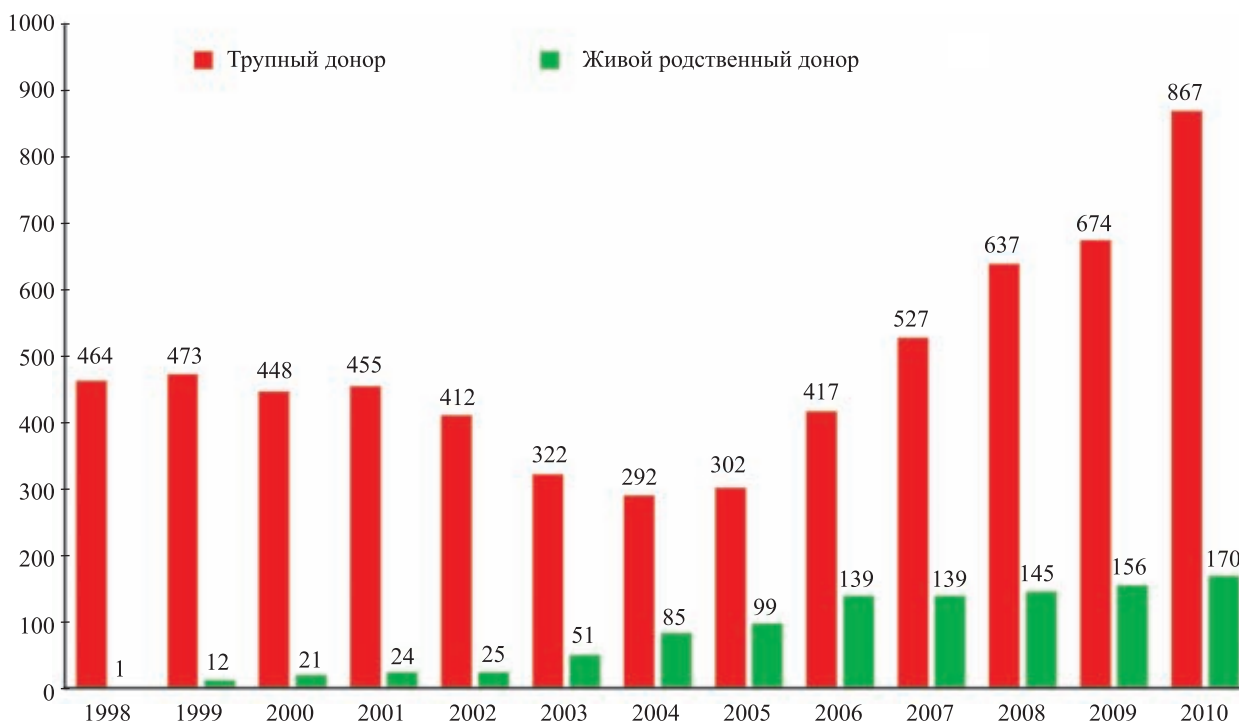


Рис. 11. Трансплантация почки в РФ в 1998–2010 гг.



Рис. 12. Обеспеченность трансплантацией почки населения федеральных округов РФ (число трансплантаций почки на 1 млн населения федерального округа)

Активность центров трансплантации широко варьирует – от 1 до 117 операций в год, – что, в первую очередь, определяется различным уровнем донорского обеспечения (рис. 13). Только 16 из 31 центра выполняют 30 и более операций в год. Годовой объем работы не менее 30 операций в год должен

в ближайшей перспективе стать минимальным порогом, определяющим не только количество операций, но и их результативность. Достижение этого показателя во всех центрах вполне реально при сочетании практики посмертного и прижизненного донорства.

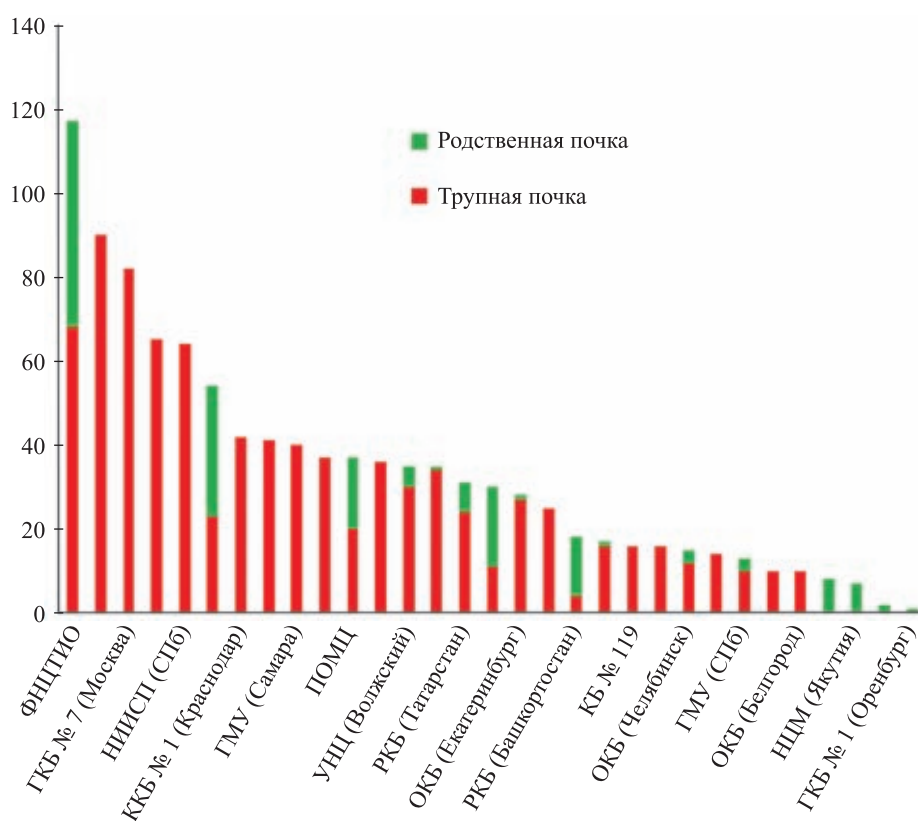


Рис. 13. Активность центров трансплантации почки в 2010 году (количество операций)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

В период с 2006-го по 2010 г. благодаря развитию донорских программ и организации новых цен-

тров трансплантации произошел значительный рывок в трансплантации сердца, печени, поджелудочной железы (рис. 14).

Данные по отдельным органам, годам и центрам представлены на рис. 15–17.

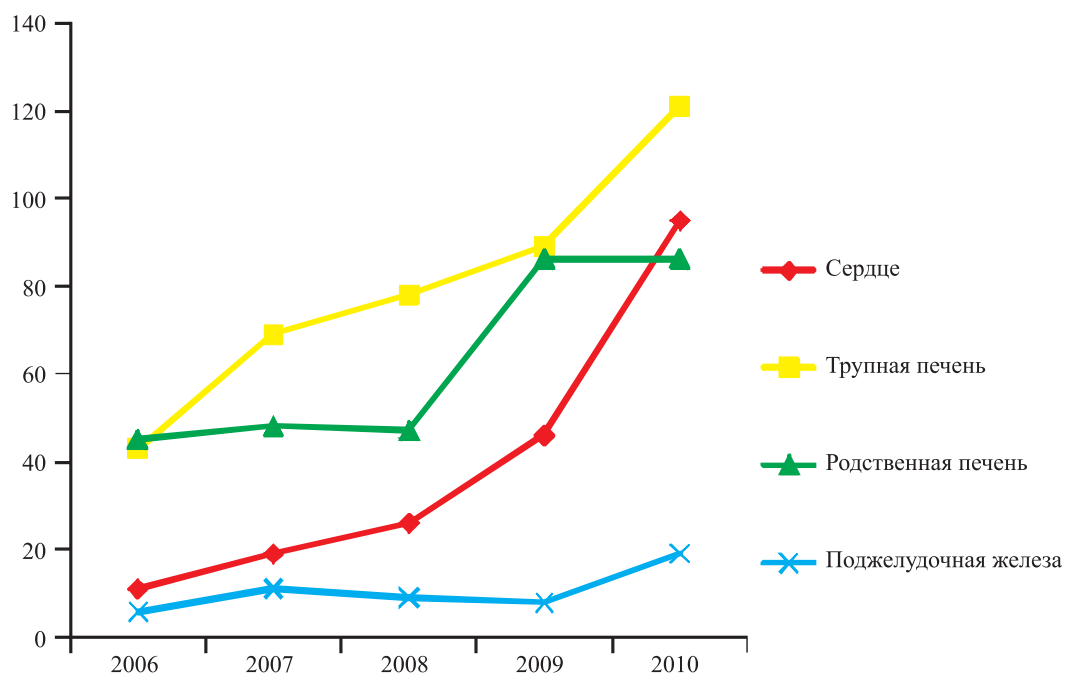


Рис. 14. Динамика числа экстраренальных трансплантаций в период 2006–2010 гг.

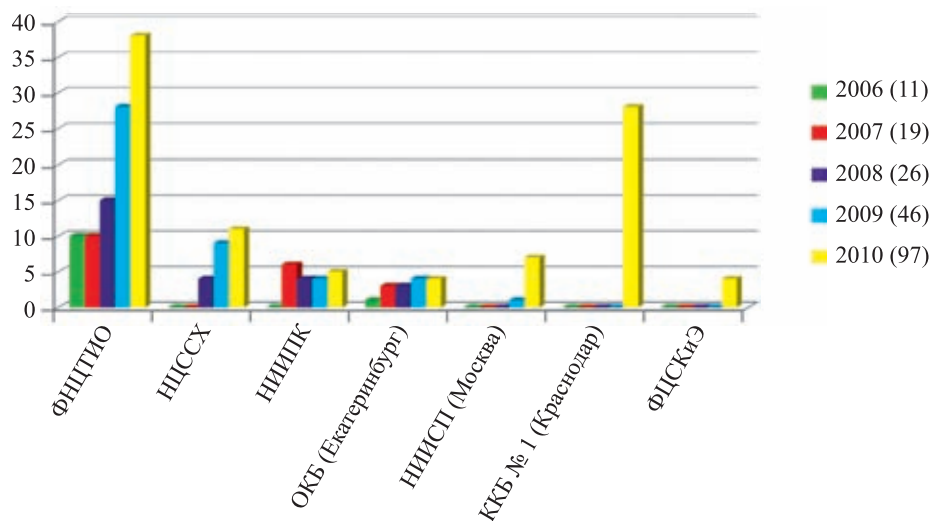


Рис. 15. Трансплантация сердца в 2006–2010 гг.

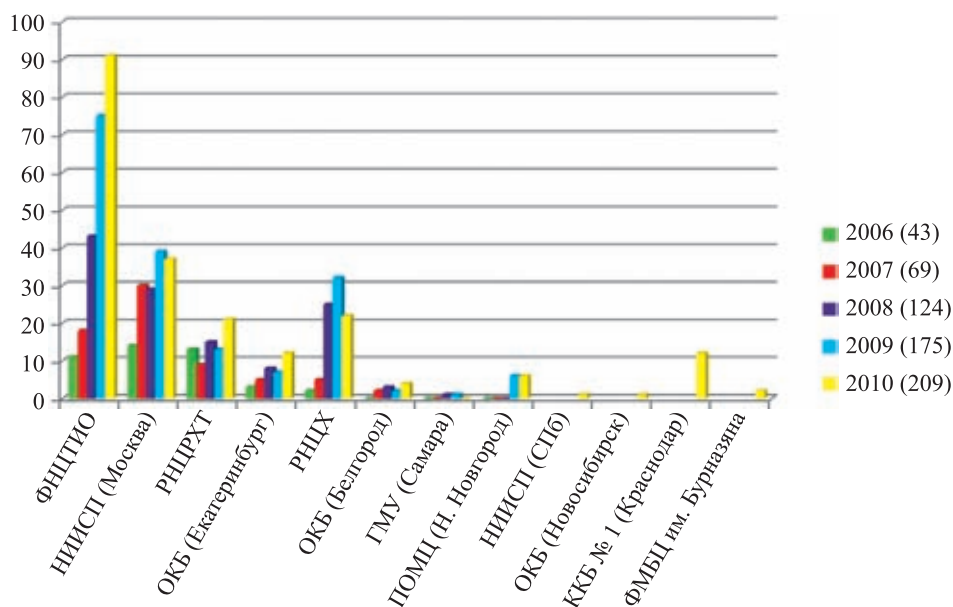


Рис. 16. Трансплантация печени в 2006–2010 гг.

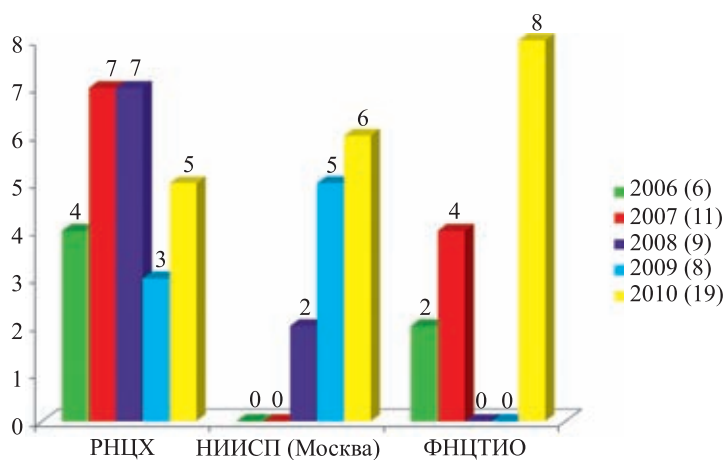


Рис. 17. Трансплантация поджелудочной железы в 2006–2010 гг.

Таблица 4

Трансплантация органов в России. Динамика за 2006–2010 гг.

Орган	2006	2007	2008	2009	2010
Почка, в том числе от живого родственного донора (%)	556 25,0	666 20,9	782 18,5	830 18,8	1037 (186,5%) 16,4
Печень, в том числе от живого родственного донора (%)	88 51,1	117 41,0	125 37,6	175 49,1	209 (237,5%) 41,5
Сердце	11	19	26	46	97 (881,84%)
Легкие	1	–	–	1	1
Поджелудочная железа	6	11	9	8	19 (316,7%)
Всего	669	820	942	1063	1363 (203,7%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 4 представлены положительные тенденции развития отечественной трансплантологии по итогам прошедших 5 лет, прошедших после выхода из кризиса. Основным итогом следует назвать двукратное увеличение количества трансплантаций различных органов, которое, конечно же, не удовлетворяет существующие потребности.

Что необходимо сделать для сохранения указанных тенденций?

Условия перспективного развития:

- совершенствование законодательства в области органного донорства;
- проведение последовательной государственной политики по развитию органного донорства в субъектах Российской Федерации, направленной на обеспечение населения региона трансплантацией почки, а затем и других органов;
- участие учреждений здравоохранения, независимо от их административного подчинения, местных и региональных органов управления здравоохранением в программах посмертного донорства органов;
- целевое государственное финансирование учреждений здравоохранения, участвующих в обеспечении центров трансплантации донорскими органами;
- создание и модернизация инфраструктуры регионального донорства с целью максимального расширения донорского пула (увеличения количества донорских баз) и интенсивного его использования (расширения практики констатации

смерти мозга и выполнения мультиорганной эксплантации);

- развитие существующих региональных трансплантационных центров, в том числе освоение пересадки различных органов;
- формирование положительного общественного мнения к донорству и трансплантологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 8–17.
2. 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. Т. XII. № 3. С. 6–15.
3. Manyalich M., Nanni Costa A., Paez G. IRODat 2008 International donation and transplantation activity // Organs, tissues & cells (The Journal of European Transplant Coordinators Organization). 2009. Vol. 12. № 2. P. 85–89.
4. Van Gelder F., Manyalich M., Nanni Costa A., Paez G. 2009 International donation and transplantation activity. IRODAT // Organs, tissues & cells (The Journal of European Transplant Coordinators Organization). 2010. Vol. 13. № 2. P. 77–80.

ОПЫТ АВО-НЕСОВМЕСТИМЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПЕЧЕНИ

Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Мойсюк Я.Г., Потцов В.Н., Погребниченко И.В., Порунова А.К., Образцова Н.П., Цирульникова И.Е.

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

Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 г., включает 8 случаев, из них была одна экстренная АВО-несовместимая трансплантация трупной печени, выполненная взрослой пациентке по витальным показаниям, и 7 АВО-несовместимых родственных трансплантаций части печени, выполненных детям раннего возраста. Собственный и мировой опыт подтверждает, что барьер АВО-несовместимости может быть с большим успехом преодолен при трансплантации печени, особенно у детей, по сравнению с результатами АВО-несовместимых трансплантаций других солидных органов. Хорошие результаты могут быть получены даже при неагрессивных протоколах медикаментозной иммуносупрессивной терапии. Предварительная подготовка реципиента к АВО-несовместимой трансплантации печени значительно улучшает прогноз таких операций, но, как показал собственный опыт, у детей данная подготовка может не потребоваться, так как анти-АВО-антитела у них в большинстве случаев были в низком титре или вообще отсутствовали до трансплантации и не повышались после нее.

Таким образом, АВО-несовместимая трансплантация печени является целесообразной в urgentных ситуациях, когда экстренно требуется трансплантация печени, и у детей, для которых пул потенциальных родственных доноров части печени ограничен.

Ключевые слова: трансплантация печени, АВО-несовместимая трансплантация печени.

SINGLE-CENTER EXPERIENCE OF ABO-INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATION

Gautier S.V., Tsirulnikova O.M., Ammosov A.A., Lurie Y.E., Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Pogrebnychenko I.V., Porunova A.C., Obratsova N.P., Tsirulnikova I.E.

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

Since 2008 up to 2010 eight ABO-incompatible liver transplantations have been performed in our center: one of them was urgent liver transplantation to adult patient from deceased donor, other seven were transplantations of left lateral segment to children from living relative donors. Own experience, as well as world one, proves, that barrier of ABO-incompatibility can be overcome more successfully in liver transplantation, particularly in pediatric population, than in other solid organs transplantation. Good results can be achieved even with less aggressive immunosuppressive therapy. Recipient conditioning before operation can significantly improve results of ABO-incompatible liver transplantation, but as own experience has shown, often there's no need to hold some special preparation of children, because their anti-ABO antibodies are very low or absent before transplantation and do not increase after it. Thereby ABO-incompatible liver transplantation is reasonable in urgent cases and in pediatric population because of the limited pull of living relative donors for children.

Key words: liver transplantation, ABO-incompatible liver transplantation.

В настоящее время в мире ежегодно выполняются тысячи операций по трансплантации органов. Однако повсеместно существует проблема нехватки донорских органов, а соответственно, пробле-

ма увеличения числа пациентов, ожидающих пересадку почки, печени, сердца, поджелудочной железы и т. д. Поэтому одной из главных задач трансплантологии является поиск новых путей увели-

Статья поступила в редакцию 28.03.11 г.

Контакты: Лурье Юлия Эдуардовна, врач-эндокринолог отделения абдоминальной хирургии и трансплантации.

Тел. 8-903-584-72-48, e-mail: yulialurie@yahoo.com

чения количества донорских органов. Одним из возможных решений данной проблемы является АВО-несовместимая трансплантация органов.

Распределение групп крови среди потенциальных кандидатов на трансплантацию и доноров неравномерное. Наиболее редкие группы крови В (III) и АВ (IV) составляют примерно 10 и 3% от общей популяции соответственно. Поэтому пул доноров для реципиентов с данными группами крови относительно ограничен.

Антигены А и В присутствуют в мембране эритроцитов, в слюне, моче и других секретах организма, а также экспрессируются на клетках различных органов и тканей (почки, сердце, кожа, костный мозг, печень и др.). Антитела к ним, вырабатываемые или уже существующие в организме реципиента, могут вызывать тяжелое повреждение трансплантата. Агглютиногены А и В, экспрессированные на мембране эндотелиальных клеток трансплантированного органа, вступают в реакцию с агглютинами α , β реципиента. Антитела связывают комплемент, повреждая эндотелиальные клетки внутренней поверхности кровеносных сосудов. В результате этих повреждений сосудистая стенка становится проницаемой для плазмы и клеток, происходит агрегация тромбоцитов и нарушение микроциркуляции, препятствующее кровоснабжению органа, что и приводит в итоге к некрозу клеток и нарушению функции трансплантата.

Первые АВО-несовместимые трансплантации органов были проведены в 1950–1960 годы в США [1, 2]. Однако результаты этих операций были разочаровывающими вследствие опосредованного антителами сверхострого отторжения. В течение 80-х гг. было выполнено несколько АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора. Так, в Бельгии с 1982-го по 1989 год выполнено 39 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живых доноров [3]. При этом в периоперационном периоде проводилась терапия, направленная на снижение титра изоагглютининов системы АВО до 1:4, включавшая 3–5 сеансов плазмафереза, трехкомпонентный протокол иммуносупрессии (кортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн), а также спленэктомия.

К 1990 году в мире было проведено восемь АВО-несовместимых трансплантаций сердца, 6 из них закончились реакцией отторжения пересаженного органа [4].

Трансплантация печени всегда занимала особое положение в трансплантологии из-за иммунологической «привилегированности» данного органа. Печень – это орган большей массы по сравнению с почкой или сердцем, обладающий двойной системой кровоснабжения, резистентными к вазоконстрикции сосудами, специализированной системой элиминации антитела, а также высокой спо-

собностью к регенерации и индукции толерантности. Было продемонстрировано в клинических исследованиях, что трансплантат печени способен не только проявлять устойчивость к сверхострому отторжению, но и адсорбировать на себя антитела из системной циркуляции крови. Вследствие всего вышеперечисленного считается, что печень менее подвержена необратимому иммунологическому повреждению, чем другие органы. Но несмотря на многолетний мировой опыт трансплантологии, продолжают сохраняться разногласия по поводу значения АВО-совместимости именно в области трансплантации печени.

В 1980-х годах впервые были опубликованы данные об АВО-несовместимой пересадке печени в Питтсбурге (Пенсильвания, США) [5]. Несмотря на хорошие ближайшие результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени от трупного донора, отдаленные результаты оказались значительно хуже, в частности у взрослых реципиентов. В Японии, где особенно актуален дефицит органов от умерших доноров, накоплен большой опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени от живых доноров. Принципиальным моментом также стала возможность подготовки реципиента к АВО-несовместимой трансплантации с целью снижения риска гуморального отторжения трансплантата путем уменьшения титра анти-А и анти-В антител у реципиента до операции и предотвращения его восстановления после операции. Способы достижения этой цели включали: плазмаферез [6–10], спленэктомию [8, 10], модификации иммуносупрессивной терапии [7, 8] и другие способы [11, 12]. Наиболее обнадеживающие результаты были получены Nanto [10], который сообщил о 14 трансплантациях части печени от АВО-несовместимых живых доноров, ни одна из которых не осложнилась иммунологическим повреждением трансплантата. При этом ведение реципиентов включало до- и посттрансплантационный плазмаферез с полным замещением всего объема плазмы, спленэктомию и четырехкомпонентную иммуносупрессию.

Таким образом, было продемонстрировано, что барьер АВО-несовместимости может быть успешно преодолен с помощью сеансов плазмафереза и абсорбции, позволяющих снизить титр АВО-антител [13]. В то же время до сих пор отсутствует единый протокол удаления антител; в странах Европы предпочтение отдают плазмаферезу, тогда как в США и Японии используется антител-специфическая иммуносорбция.

Тем не менее даже при проведении кондиционирования реципиента риск отторжения АВО-несовместимого трансплантата остается относительно высоким. Некоторые трансплантационные центры сообщают о 40–60% ранних потерь трансплантатов

при АВО-несовместимых трансплантациях от живых доноров, несмотря на проводимое кондиционирование реципиента.

Изучение результатов биопсий при АВО-несовместимых трансплантациях печени показало наличие перипортальных инфильтратов с невыраженными явлениями перихолангита на ранних стадиях отторжения, а при прогрессировании – распространение перидуктулярного воспаления на паренхиму и образование очаговых некрозов гепатоцитов. При ретрансплантации у таких пациентов обнаруживались признаки воспаления стенки печеночной артерии и ее основных ветвей, а также тромбозы мелких артерий. Компромитирование печеночной артерии приводит к появлению очагов некроза в паренхиме печени, при том что сама печеночная артерия может быть проходима. Перихолангит, как правило, является следствием ишемического повреждения билиарной системы. Это также сопровождается более высокой частотой развития стриктур внутрипеченочных протоков при АВО-несовместимых трансплантациях. Предпринимались попытки внутрипортального введения метилпреднизолона, простагландина E1 с целью снижения частоты сосудистых и билиарных осложнений при АВО-несовместимых трансплантациях печени.

Ретроспективный анализ 671 трансплантации печени в Питтсбургском университете (в том числе 91 – АВО-совместимые, но не идентичные, и 31 – АВО-несовместимые) выявил, что частота потерь трансплантата была существенно выше при АВО-неидентичных трансплантациях [14]. В другом исследовании реакции острого отторжения органа после АВО-несовместимых трансплантаций наблюдались в 4 раза чаще, чем после АВО-совместимых [5].

Аналогичные результаты были получены во Франции: в течение 2 лет после АВО-несовместимой трансплантации печени реакции отторжения наблюдали также практически в 4 раза чаще, чем после АВО-совместимых пересадок печени [15].

Другой анализ (400 АВО-несовместимых трансплантаций [16], выполненных за период с 1986-го по 2000 г.) также привел к выводу, что результаты АВО-несовместимых трансплантаций менее успешные, чем при соблюдении АВО-совместимости.

Анализ данных из реестров UNOS (United Network for Organ Sharing) и OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) также продемонстрировал, что результаты АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций, выполненных с 1995-го по 2000 г., хуже результатов АВО-идентичных трансплантаций. Выживание трансплантатов в течение 6 мес. составило 85% для АВО-идентичных, 76% – для АВО-совместимых и 66% – для АВО-несовместимых трансплантаций

печени. Через 5 лет после трансплантации различия в выживании трансплантатов оставались приблизительно такими же, на основании чего сделан вывод, что неблагоприятные эффекты АВО-несовместимости реципиента и донора манифестируют рано в течение первого года после трансплантации и дополнительных неблагоприятных эффектов на отдаленных сроках не наблюдается. В целом 5-летнее выживание АВО-несовместимого трансплантата печени на 15% ниже, чем АВО-совместимого.

АВО-несовместимые трансплантации, как правило, выполняют в экстренных ситуациях, когда нет возможности ждать появления АВО-совместимого органа.

Ургентность многих АВО-несовместимых трансплантаций частично объясняет худшие результаты этих операций. Однако при проведении сравнительного исследования результатов АВО-идентичных, АВО-совместимых и АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в экстренных ситуациях, то есть когда влияние ургентности операции было уравнено во всех группах, все равно было получено, что 2-летняя выживаемость АВО-несовместимых трансплантатов на 35–45% ниже, чем АВО-идентичных трансплантатов [5, 15]. Более того, потеря АВО-несовместимых трансплантатов происходила на ранних сроках, и при гистохимическом исследовании в трансплантате обнаруживались компоненты иммуноглобулина и комплемента на синусоидальных клетках и эндотелии артериол, что указывает на присутствие гуморального отторжения, как одной из причин утраты трансплантата. В исследовании, выполненном в UCLA (University of California Los Angeles), было показано, что годичная выживаемость АВО-несовместимых трансплантатов на 20% ниже по сравнению с АВО-совместимыми [17].

На основании полученных данных авторы исследований сходятся во мнении, что выполнение АВО-несовместимых трансплантаций целесообразно только для детей, у которых количество родственных доноров ограничено, или для пациентов, которым требуется экстренная трансплантация печени.

Тем не менее неоспоримым остается факт лучшего выживания трансплантатов печени при АВО-несовместимости донора и реципиента по сравнению с результатами выживания трансплантатов других органов в подобной ситуации [18]. В отличие от АВО-несовместимых трансплантаций других солидных органов, сверхострое отторжение при АВО-несовместимой трансплантации печени развивается очень редко [19]. И даже когда оно наблюдается, темпы его развития более медленные, чем, например, при сверхостром отторжении почки. Более того, результаты АВО-несовместимых транс-

плантаций печени могут быть значительно лучше, когда есть возможность подготовить пациента к подобной трансплантации.

Важное замечание исследователи делают по поводу детской популяции реципиентов [16]. Дети до 3 лет оказались исключением из общего правила: у них не отмечалось существенного повышения частоты острого отторжения и потерь трансплантата при АВО-несовместимых трансплантациях, что было объяснено отсутствием антител против АВО-антигенов у многих детей раннего возраста, а также относительной незрелостью иммунной системы, обеспечивающей лучшие условия для развития толерантности к АВО-несовместимому трансплантату.

В то же время известен факт, что анти-АВО-антитела могут восстанавливаться до высокого титра после ОТП, не вызывая при этом повреждения трансплантата. Впервые описал этот феномен Alexandre, назвав его *аккомодацией трансплантата* [13], причем данное явление он наблюдал на примере АВО-несовместимых трансплантатов почки от живых доноров. Под аккомодацией подразумевается отсутствие реакции «антиген – антитело», несмотря на наличие «чужеродного» антигена на эндотелиальных клетках сосудов трансплантата и антител в крови реципиента [20]. Механизмы, лежащие в основе аккомодации, остаются до конца не изученными. Platt предложил три возможных механизма: изменения антигенов под воздействием трансплантата, изменения антител либо развитие резистентности самого трансплантата к повреждающему действию антител [21]. Накопленные к настоящему времени научные данные свидетельствуют в пользу последнего предположения. Известно, что взаимодействие клеток с низкой концентрацией антител быстро приводит к экспрессии ими антиапоптотических генов [22, 23], и «аккомодировавшиеся» трансплантаты приобретают определенный фенотип, характеризующийся экспрессией фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1), SMAD5, протеинкиназы GFRA1 и MUC1 через три или более месяцев после успешной трансплантации [24]. В настоящее время считается, что для аккомодации трансплантата необходимо три условия: во-первых, низкая экспрессия антигена на эндотелиальных клетках трансплантата, во-вторых, низкие титры антител у реципиента до операции пересадки органа, и в-третьих, поддержание низкого титра антител в послеоперационном периоде [25].

Учитывая доказанный повышенный риск острого отторжения АВО-несовместимого трансплантата и в то же время возможность аккомодации трансплантата, принципиально важным становится мониторинг титра антител для динамической оцен-

ки гуморального ответа и сопоставления данных с клинико-лабораторной картиной. Определение титров изоагглютининов системы АВО необходимо для прогноза риска отторжения, выбора тактики и методов предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациента, а также для оценки эффективности проводимой терапии. Большинство исследований подтверждают, что титр антител менее 1:8 позволяет избежать большинства негативных последствий АВО-несовместимости. Однако в настоящее время отсутствуют единые методики определения титра как естественных, так и иммунных изоагглютининов системы АВО, что приводит к разной воспроизводимости результатов тестов мониторинга изоагглютининов.

Антитела системы АВО являются нормальным врожденным свойством плазмы крови, качественно не изменяющимся в течение жизни человека. По происхождению групповые антитела бывают естественные и иммунные. Естественные антитела, агглютинины α , β , относятся к классу IgM и представляют собой изоантитела к антигенам групп крови, возникающие в процессе формирования организма. Иммунные анти-А, анти-В-антитела, относящиеся к классу IgG, появляются в результате иммунизации при парентеральном поступлении в организм не совместимого в групповом отношении антигена А или В, при иногруппной беременности, переливании крови, не совместимой по системе АВО, трансплантации органов, при проведении некоторых прививок и иммунизации, а также при попадании антигена с продуктами животного, растительного или бактериального происхождения [26, 27]. Такие состояния могут сопровождаться также повышением уровня естественных антител в крови пациентов.

Главной проблемой при поиске как естественных, так и иммунных антител системы АВО является выбор адекватных методов исследования. В настоящее время существует несколько методов для определения титров естественных изоагглютининов α , β . Основным общепринятым методом лабораторной диагностики является изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [28–32], также возможно использование иммуноферментного метода [33].

Для выявления иммунных анти-А, анти-В-иммуноглобулинов к антигенам эритроцитов системы АВО существует несколько методов, однако определение иммунных антител системы АВО затруднено из-за одновременного присутствия в сыворотке естественных изогемагглютининов α , β , относящихся к классу IgM. В России часто используют метод параллельного титрования сывороток в коллоидной и солевой среде, инактивированных при температуре 70 °С. Этот метод основан на том, что естествен-

ные антитела, являющиеся холодовыми антителами, лучше проявляют свое действие *in vitro* при низкой температуре (4–6 °С) и слабее реагируют при высокой температуре (37 °С и выше). Иммунные антитела, в отличие от естественных, с трудом поддаются абсорбции и не разрушаются при нагревании. Эти антитела являются тепловыми (наиболее активны при температуре 37 °С) и агглютинируют клетки крови только в коллоидной среде. Различие серологических свойств естественных и иммунных антител используют для их дифференцировки. После прогревания сыворотки в течение 10 мин при температуре 70 °С естественные антитела инактивируются, и дальнейшему исследованию подвергаются иммунные антитела системы АВО.

Однако данные методы не позволяют выявлять иммунные антитела, если они содержатся в сыворотке в низкой концентрации. Выявление иммунных антител АВО в сыворотке после инактивации естественных анти-А, анти-В-антител с помощью унитиола (2,3-димеркаптопропансульфонат Na) является более чувствительным методом. По механизму действия унитиол одинаков с сульфидредукентами 2-меркаптоэтанолом и дитиотрейтолом, используемыми за рубежом [34]. В основе данного метода лежит инактивация IgM антител сульфидредукентом путем разрушения дисульфидных связей в молекулах иммуноглобулинов и дальнейшее выявление антител IgG анти-А, анти-В методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [35]. Т. Kobayashi предлагает для определения иммунных антител анти-А, анти-В использовать в качестве сульфатредукента дитиотрейтол [34].

Собственный опыт включает 8 АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 г., из них одна была экстренная АВО-несовместимая трансплантация трупной печени, выполненная взрослой пациентке, остальные – АВО-несовместимые родственные трансплантации левого латерального сегмента печени, выполненные детям раннего возраста.

Пациентка 18 лет поступила в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова с диагнозом «цирроз печени с синдромом портальной гипертензии» (варикозное расширение вен пищевода III–IV ст, осложненное профузным пищеводно-желудочным кровотечением, спленомегалия); состояние после лапаротомии, тотальной деваскуляризации желудка, гастротомии, прошивания варикозно расширенных вен пищевода и желудка по Пациора. Пациентка была в крайне тяжелом состоянии. По витальным показаниям была выполнена экстренная трансплантация печени от АВО-несовместимого трупного донора. Группа крови донора была В(III)а, группа крови паци-

ентки – А(II)β. Донор был женского пола, 35 лет, совпадающий по одному аллелю HLA-антигенов (HLA A). Интраоперационно проводилась LPS-адсорбция и непрерывная вено-венозная гемофильтрация. Время холодовой ишемии трансплантата составило 420 мин (7 ч). Перед пуском портального кровотока было введено 500 мг Солу-медрола. Начальная функция трансплантата печени была удовлетворительной. Через 2 мин после пуска портального кровотока из устья печеночного протока трансплантата начала выделяться желчь. Учитывая АВО-несовместимость реципиента и донора, после операции проводился сеанс обменного плазмафереза с замещением плазмы в объеме 2,2 л. После завершения плазмафереза было введено 500 мг Солу-медрола внутривенно.

В срочном порядке было проведено исследование на определение титра полных иммунных, термоллабильных и термостабильных, и неполных иммунных антител системы АВО, ни одни из них (агглютинины α и β, анти-А и анти-В-антитела IgG, IgM) не были обнаружены, непрямо́я проба Кумбса была отрицательной. Тем не менее с целью профилактики острого криза отторжения был проведен еще один сеанс обменного плазмафереза на 1-е сутки после операции, после чего введено 125 мг Солу-медрола внутривенно. Повторное исследование анти-АВО-антител было выполнено на 5-е послеоперационные сутки, были обнаружены только агглютинины α в титре 1:2. На 15-е послеоперационные сутки были выявлены агглютинины β в титре 1:4, при этом во всех пробах анти-В-антитела (IgG, IgM) не обнаруживались.

Течение раннего послеоперационного периода было гладким, биохимические показатели функции печени нормализовались относительно быстро: аминотрансферазы снизились до нормальных показателей на 10-е, билирубин – на 23-и сутки после трансплантации; но отмечалось повышение уровня мочевины и креатинина. Поэтому назначение ингибиторов кальциневрина желательным было отсрочить как минимум до восстановления функции почек, а учитывая крайне тяжелое общее состояние пациентки, медикаментозную иммуносупрессию желательным было не усиливать без необходимости. В раннем послеоперационном периоде у пациентки был риск сразу нескольких серьезных осложнений: острого гуморального отторжения за счет АВО-несовместимости; желудочно-кишечного кровотечения, учитывая анамнез; серьезных инфекционных осложнений на фоне крайне тяжелого общего состояния и медикаментозной иммуносупрессии. Побочные эффекты отдельных иммуносупрессантов в случае их возникновения могли бы существенно усугубить ситуацию. Так как была возможность контролировать состояние иммуноло-

гического ответа на трансплантат (титр анти-АВО-антител) и функцию самого трансплантата, выбор тактики ведения пациентки был сделан в пользу исключения риска, связанного с самой медикаментозной иммуносупрессией. Таким образом, поддерживающая иммуносупрессивная терапия изначально состояла только из кортикостероидов, ингибитор кальциневрина (циклоsporин) был добавлен на 61-е сутки после трансплантации, микофенолат мофетил (Селл-Септ) – на 76-е сутки. В итоге поддерживающая иммуносупрессивная терапия стала трехкомпонентной, как и планировалось изначально. Особенностью было позднее добавление второго и третьего компонентов, не оказавшее негативно влияния на выживание трансплантата в раннем послеоперационном периоде. В частности, признаков отторжения трансплантата не наблюдалось ни на ранних, ни на отдаленных сроках за весь период наблюдения.

На данный момент период наблюдения за ней составляет 1 год и 2 мес. Функция трансплантата печени сохраняется удовлетворительной.

Одной из особенностей данного клинического случая стало широкое применение экстракорпоральных методик с двойной целью: лечение осложнений печеночной недостаточности и профилактика острого отторжения АВО-несовместимого трансплантата.

Остальные 7 АВО-несовместимых трансплантаций фрагмента печени были выполнены детям от живых родственных доноров. Средний возраст пациентов данной группы на момент операции составил 10 мес. (от 4,5 мес. до 2 лет 2 мес.), среди них было 5 мальчиков и 2 девочки. Показаниями к трансплантации печени были: в 6 случаях – билиарный цирроз в исходе атрезии желчевыводящих путей и у одного ребенка – цирроз печени в исходе синдрома Бадда–Киари на фоне тромбофилии (мутации фактора Лейдена, гипергомоцистеинемии). Средний возраст доноров на момент операции составил 26,5 года (от 23 до 36 лет). Во всех семи случаях донор был первой линии родства – родитель, трансплантат был представлен левым латеральным сектором печени. Сроки холодовой ишемии составили при родственной трансплантации в среднем 55 мин (± 5 мин).

Решение о выполнении АВО-несовместимой родственной трансплантации части печени пациенту детского возраста принималось в связи с отсутствием других потенциальных родственных доноров. Плановая подготовка пациентов к родственной АВО-несовместимой трансплантации части печени включала определение титра естественных агглютининов α , β и наличие иммунных анти-А, анти-В-антител системы АВО. Также проводился мониторинг титра антител до 7-х послеоперационных су-

ток ежедневно, затем на 14-е и 28-е сутки после трансплантации и далее 1 раз в месяц.

Для определения титра агглютининов α , β системы АВО использовали изогемагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости, рекомендованный Минздравом РФ (Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.) и в гелевых ID-картах, содержащих модифицированный Sephadex с нанесенным на него IgG (кролика), C3d-компонент системы комплемента фирмы Diamed (Швейцария).

Иммунные анти-А, анти-В-антитела системы АВО в сыворотке реципиентов выявляли после инактивации естественных агглютининов α , β унитиолом.

В 6 случаях из семи титр антител оказался приемлемым для выполнения трансплантации без предварительной подготовки. Особенностью ведения таких пациентов было то, что при необходимости им проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы только АВ(IV) группы.

У одного ребенка, с группой крови О (I), единственным донором которого мог быть отец с группой крови В(III), титр анти-В-антител оказался высоким 1:128, в связи с чем было принято решение о проведении специальной подготовки реципиента с целью элиминации анти-В-антител. Подготовка включала внутривенное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² (при весе 10,5 кг и росте 81 см расчетная доза составила 187,5 мг) за две недели до планирующейся операции, с усилением на данный период антимикробной терапии, включавшей внутривенную антибактериальную, противовирусную и противогрибковую терапию. После введения ритуксимаба титр анти-В-антител (положительные IgG, IgM, термолабильные) снизился до 1:8. За сутки до операции проводился первый сеанс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы. Второй сеанс плазмафереза проводился интраоперационно, после пуска кровотока по печеночной артерии, после чего в послеоперационном периоде титр естественных группоспецифических антител не превышал 1:2, а также не определялись иммунные анти-В-антитела.

Схема стартовой иммуносупрессивной терапии в этом наблюдении включала: базиликсимаб (Симулект) 20 мг на 0-е и 4-е сутки после операции, глюкокортикостероиды 10 мг/кг с последующим ранним снижением дозы по схеме, такролимус (Програф) с 4-х послеоперационных суток. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала такролимус 1 мг/сут и метипред 2 мг/сут. Уровень концентрации такролимуса в крови поддерживался в пределах 4–8 нг/мл в течение первого месяца после операции, далее 3–6 нг/мл. Противомикробная терапия включала комбинированную антибактериальную (меропенем, линезолид), противовирусную

(ганцикловир внутривенно, затем валганцикловир внутрь), противогрибковую (флуконазол) терапию. Начальная функция трансплантата была удовлетворительной во всех случаях родственной АВО-несовместимой трансплантации печени. Выбранная тактика предоперационной подготовки (в 1 наблюдении) и послеоперационного лечения позволила избежать как иммунологических, так и инфекционных осложнений.

Неиммунологические осложнения были представлены тонкокишечным свищом ($n = 1$), несостоятельностью билиодигестивного анастомоза ($n = 1$) и стриктурой билиарного анастомоза ($n = 1$). Общая частота осложнений при АВО-несовместимых трансплантациях оказалась сопоставимой с результатами АВО-совместимых трансплантаций. Во всех случаях АВО-несовместимой трансплантации печени функция трансплантата остается удовлетворительной. Максимальный период наблюдения составил 2 года.

ВЫВОДЫ

Во-первых, необходимо отметить саму возможность успешной АВО-несовместимой трансплантации печени. Причем наш клинический случай АВО-несовместимой трансплантации трупной печени продемонстрировал возможность благоприятного исхода при умеренной медикаментозной иммуносупрессивной терапии, но широко применении экстракорпоральных методов лечения в интра- и раннем послеоперационном периодах.

Во-вторых, при планирующейся АВО-несовместимой трансплантации части печени от живого родственного донора необходимо предварительное обследование иммунологического статуса пациента с целью оценки риска гуморального отторжения. При выявлении высокого титра анти-АВО-антител необходимо проведение специальной подготовки реципиента, которая существенно улучшает прогноз АВО-несовместимой трансплантации печени. В нашем случае протокол подготовки реципиента с высоким титром анти-АВО-антител включал введение препарата «Ритуксимаб» за две недели до трансплантации и сеанс плазмафереза за сутки до операции и интраоперационно. Иммуносупрессивная терапия включала базиликсимаб, такролимус и метипред.

В-третьих, необходимо отметить следующие особенности родственной АВО-несовместимой трансплантации части печени у детей: 1) у 6 из 7 детей титр анти-АВО-антител до трансплантации был в допустимых пределах, 2) у всех детей после АВО-несовместимой трансплантации не отмечалось повышения титра анти-АВО-антител и не наблюда-

лось иммунологических осложнений, 3) функция трансплантата печени была удовлетворительной во всех случаях АВО-несовместимой трансплантации на фоне 2-компонентной ($n = 6$) или трехкомпонентной ($n = 1$) поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, результаты АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова», позволяют считать данный метод лечения целесообразным в urgentных ситуациях, когда экстренно требуется трансплантация печени, и у детей, для которых пул потенциальных родственных доноров части печени ограничен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hume D.M., Merrill J.P., Miller B.F. et al. Experience with transplantation in the human: report of nine cases // J. Clin. Invest. 1955. Vol. 34. P. 327–382.
2. Starzl T.E., Marchioro T.L., Holmes J.H. Renal homografts in patients with major donor recipient blood group incompatibilities. 1964. Surgery 48. P. 195–200.
3. Squifflet J.P., De Meyer M., Malaise J. et al. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later // Exp. Clin. Transplant. 2004. Vol. 2. P. 208–213.
4. Cooper D.K. Clinical survey of heart transplantation between ABO blood group-incompatible recipients and donors // J. Heart Transplant. 1990. Vol. 9. P. 376–381.
5. Demetris A.J., Jaffe R., Tzakis A. et al. Antibody-mediated rejection of human orthotopic liver allografts: a study of liver transplantation across ABO blood group barriers // Am. J. Pathol. 1988. Vol. 132. P. 489–502.
6. Takayama J., Ohkohchi N., Oikawa T. et al. Living related liver transplantation in patients with ABO incompatibility // Transplant. Proc. 1998. Vol. 30. P. 3504–3506.
7. Hashimoto T., Kondo S., Suzuki T. et al. Strategy for ABO-incompatible living-related liver transplantation // Transplant. Proc. 2000. Vol. 32. P. 2104–2106.
8. Kawagishi N., Ohkohchi N., Fujimori K. et al. Antibody elimination by apheresis in living donor liver transplant recipients // Ther. Apher. 2001. Vol. 5. P. 449–454.
9. Kozaki K., Kasahara M., Oike F. et al. Apheresis therapy for living-donor liver transplantation: Experience for apheresis use for living-donor liver transplantation at Kyoto University // Ther. Apher. 2002. Vol. 6. P. 478–483.
10. Hanto D.W., Fecteau A.H., Alonso M.N. et al. ABO-incompatible liver transplantation with no immunological graft losses using total plasma exchange, splenectomy and quadruple immunosuppression: Evidence for accommodation // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. P. 22–30.
11. Fang W.C., Saltzman J., Rososhansky S. et al. Acceptance of an ABO-incompatible mismatched (AB (+) to O (+)) liver allograft with the use of daclizumab and mycophenolate mofetil // Liver Transpl. 2000. Vol. 6. P. 497–500.

12. *Tanabe M., Shimazu J., Wakabayashi G. et al.* Intraportal infusion therapy as a novel approach to adult ABO-incompatible liver transplantation // *Transplantation*. 2002. Vol. 73. P. 1959–1961.
13. *Alexandre G.P.J., Squifflet J.P., DeBruyere M. et al.* Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4538–4542.
14. *Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquivel C.O. et al.* Liver transplantation across ABO blood groups. 1986. *Surgery* 100. P. 342–348.
15. *Gugenheim J., Didier S., Reynes M. et al.* Liver Transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 336. 1990. P. 519–523.
16. *Rydberg L.* ABO incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus. Med.* 2001. Vol. 11. P. 325–242.
17. *Lo C.M., Shaked A., Busuttil R.W.* Risk factors for transplantation across the ABO barrier // *Transplantation*. 1994. Vol. 58. P. 543–547.
18. *Cook D.J., Graver B., Terasaki P.I.* ABO incompatibility in cadaver kidney allograft // *Transplant. Proc.* 1987. Vol. 19. P. 4549–4552.
19. *Starzl T.E., Koep L.J., Halgrimson C.G. et al.* Fifteen years of clinical liver transplantation // *Gastroenterology*. 1979. Vol. 77. P. 375–388.
20. *Takahashi K.A.* New concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation // *Clin. Transplant*. 2005. 19. Suppl 14. P. 76–85.
21. *Platt J.L., Vercellotti G.M., Dalmasso A.P. et al.* Transplantation of discordant xenografts: a review of progress // *Immunol. Today*. 1990. Vol. 11. P. 450–456.
22. *Salama A.D., Delikouras A., Pusey C.D. et al.* Transplant accommodation in highly sensitized patients: A potential role for Bcl-xL and alloantibody // *Am. J. Transplant.* 2001. Vol. 1. P. 260–269.
23. *Soares M.P., Lin Y., Sato K. et al.* Accommodation // *Immunol. Today*. 2003. Vol. 20. P. 434–437.
24. *Park W.D., Grande J.P., Ninova D. et al.* Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. P. 952–960.
25. *Warner P.R., Nester T.A.* ABO-Incompatible Solid-Organ Transplantation // *Am. J. of Clinical Pathology*. 2006. Vol. 125. P. S87–S94.
26. *Mollison P.J.* Blood transfusion in clinical medicine. London. 1979. 884 p.
27. *Dufour D.R., Monaham W.P.* ABO hemolytic disease of the newborn: a retrospective analysis of 254 cases // *Am. J. Clin. Pathol.* 1980. Vol. 73. N 3. P. 369–370.
28. *Technical manual committee* // V. Vengelen-Tyler, K. Benson, D.R. Branch, et al. (Eds.), *Technical manual*, 12th ed., Bethesda.
29. *American Association of Blood Banks*, 1996. Latest edition.
30. *Brecher M.E.* ed. *Technical manual* 15th ed. Bethesda, American Association of Blood Banks, 2005.
31. *Kobayashi T., Saito K.* A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible transplantation committee, *Xenotransplantation* 13. 2006. P. 136–140.
32. *Приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.*
33. *Stussi G. et al.* Isotype-specific detection of ABO blood group antibodies using a novel flow cytometric method // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 130. P. 954–963.
34. *Takaaki Kobayashi.* Standardization of the assay method for anti-A/B antibody titers and its problems *Original Research Article International Congress Series*. 2006. Vol. 1292. July. P. 3–7.
35. *Минеева Н.В.* Группы крови человека. Основы иммуногематологии, 1-е изд. 2005. 185 с.

КОНВЕРСИЯ НА ТАКРОЛИМУС У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМ ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ ОТТОРЖЕНИЕМ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

Столяревич Е.С.¹, Артюхина Л.Ю.³, Ким И.Г.¹, Куренкова Л.Г.¹, Федорова Н.Д.¹, Фролов А.В.³, Фролова Н.Ф.³, Томилина Н.А.^{1, 2}

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ¹, кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ², ГКБ № 52 г. Москвы³

Острое отторжение почечного аллотрансплантата, развивающееся в поздние сроки после трансплантации почки (ТП), в большинстве случаев бывает резистентным к терапии и лишь частично обратимым. Целью настоящего исследования было оценить эффективность конверсии с циклоспорина (ЦиА) на такролимус (Тас) у пациентов с поздним острым и активным хроническим отторжением. В исследование были включены 176 пациентов с поздним отторжением, 115 из которых продолжали терапию циклоспорином (группа ЦиА), а 61 был переведен на такролимус (группа Тас). Длительность наблюдения составляла не менее 6 мес. В течение первого месяца с момента выявления и лечения отторжения в обеих группах отмечалось снижение креатинина крови с 0,27 (0,18; 0,4) до 0,25 (0,16; 0,41) ммоль/л на циклоспори-не и с 0,25 (0,18; 0,3) до 0,18 (0,14; 0,25) на такролимусе. В последующем в группе Тас наблюдалась стабилизация функции трансплантата на уровне 0,17 (0,14; 0,3) ммоль/л, тогда как у пациентов, продолжавших прием ЦиА, отмечалось прогрессирование дисфункции до 0,33 (0,19; 0,8) ммоль/л. Выживаемость трансплантатов к 3 годам наблюдения составляла в группах Тас и ЦиА 57,1 и 40,9% соответственно ($p < 0,01$). Конверсия с циклоспорина на такролимус при позднем отторжении трансплантата позволяет повысить эффективность его лечения и замедлить темпы прогрессирования нефропатии.

Ключевые слова: острое отторжение, трансплантация почки, такролимус.

CONVERSION TO TACROLIMUS IN PATIENTS WITH LATE ACUTE AND CHRONIC REJECTION OF TRANSPLANTED KIDNEY

Stolyarevich E.S., Artjukhina L.Y., Kim I.G., Kurenkova L.G., Fedorova N.D., Frolov A.V., Frolova N.F., Tomilina N.A.

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

Tacrolimus (Tac) has been used for rescuing of renal allografts from refractory rejection that occurred during treatment with conventional cyclosporine A (CsA) mostly in the early posttransplant period. Less is known about effect of Tac in cases of late acute rejection. Aim of the study was to examine the long-term effects of switching from CyA-based therapy to Tac-based therapy versus continuation of CsA in renal transplant patients with acute rejection occurred 3 month after transplantation or later. In this comparative prospective clinical study 176 patients experiencing a late biopsy-proven acute or active chronic rejection were followed-up for up to 6 months. 61 patients were converted from a CyA-based therapy to the Tac one; in 115 patients CsA-based therapy was continued. During the first month after the rejection episode the median serum creatinine concentration had decreased in both groups (from 0.27 (0.18; 0.4) to 0.25 (0.16; 0.41) mmol/l in the CsA group and from 0.25 (0.18; 0.3) to 0.18 (0.14; 0.25) mmol/l in the Tac group. During the follow-up graft function remained stable in the Tac group 0,17 (0,14; 0,3) mmol/l, while in the CsA group a trend to progression of graft failure was observed 0.33 (0.19; 0.8) mmol/l. The 3-year Kaplan-Meier estimates for graft loss were 57,1% (Tac) and 40,9% (CsA), respectively ($p < 0.01$). Conclusion: early switch from the CsA- to the Tac-based therapy after a late biopsy-confirmed rejection resulted in a significant improvement in the clinical output in renal graft recipients compared to patients for whom the CyA therapy was continued.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, tacrolimus.

Статья поступила в редакцию 14.02.11 г.

Контакты: Томилина Наталья Аркадьевна, д. м. н., профессор, зав. отделением нефрологических проблем трансплантации почки.

Тел. 8(499)196-19-51, e-mail: natomilina@yandex.ru

В условиях современной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) частота острого отторжения, особенно ранних его кризов, значительно снизилась. Вместе с тем поздние эпизоды отторжения, включая субклиническое и хроническое отторжение, сохраняют свою актуальность, оказывая большое влияние на прогноз отдаленных результатов ТП [3, 5, 12, 26]. Хорошо известно, что наибольшее влияние на прогноз оказывают поздние, как правило, лишь частично обратимые кризы, которые в большинстве случаев даже при успешном лечении заканчиваются стойкой прогрессирующей дисфункцией трансплантата [2, 6, 11, 14, 23, 29]. В частности, по данным Joseph J. с соавт., раннее отторжение повышает риск потери трансплантата в 3,06 раза, а позднее отторжение – в 5,27 раза по сравнению с бескризовым течением. Соответственно, 10-летняя выживаемость трансплантатов у пациентов с поздними кризами отторжения составляет 28–45%, тогда как после раннего острого отторжения этот показатель составляет 80–86% [14, 29].

Морфологическая картина позднего отторжения в некоторой степени отличается от таковой при раннем остром отторжении. Так, развиваясь на более поздних сроках и зачастую на фоне уже существующего повреждения трансплантата, острое позднее отторжение характеризуется большей распространенностью интерстициального склероза и атрофии канальцев, которые имеют серьезное прогностическое значение независимо от морфологической картины отторжения, а также характеризуются более частой активацией гуморального звена иммунитета [1, 4, 10, 19, 24].

Терапевтические мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа в поздние сроки (пульсы метилпреднизолона, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается и на его отдаленной судьбе. На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о том, что такролимус эффективнее циклоспорина предупреждает развитие острого отторжения, по крайней мере, в ранние сроки после трансплантации почки [17, 21, 27, 32, 35]. Эти данные явились предпосылкой для разработки тактики конверсии с циклоспорина на такролимус в случаях уже развившегося позднего острого отторжения, эффективность такой конверсии продемонстрирована в ряде исследований [7, 9, 13, 15, 16, 18, 20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус при остром и активном хроническом отторжении были проанализированы от-

даленные результаты трансплантации почки (ТП) при этой патологии в зависимости от режима ИСТ. Диагноз острого и хронического отторжения во всех случаях был верифицирован морфологически в соответствии с критериями Banff-классификации [31]. Активное хроническое отторжение диагностировали при сочетании морфологической картины хронического отторжения трансплантата (ХОТ) (хроническая трансплантационная гломерулопатия или хроническая артериопатия) со свечением C4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах либо с признаками острого отторжения трансплантата [10, 28, 31].

Исследуемую группу составили пациенты, которые после констатации отторжения были переведены с базисной иммуносупрессии на основе ЦиА на терапию Тас (61 человек). В контрольную группу были включены 115 пациентов, продолжавших терапию ЦиА после морфологической верификации отторжения. Лечение острого отторжения включало в себя пульсовое введение метилпреднизолона и антилимфоцитарные антитела по показаниям. При гуморальном отторжении применялись сеансы плазмафереза, которые в отдельных случаях сочетались с введением внутривенного человеческого иммуноглобулина. Пациенты наблюдались не менее 6 мес. Средняя длительность наблюдения составляла $15,6 \pm 11,9$ мес. (медиана – 12,8 мес.) в группе такролимуса и $20,4 \pm 17,0$ мес. (медиана – 12,9 мес.) в группе циклоспорина (p-NS). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Средний уровень креатинина плазмы на момент биопсии значимо не различался и составлял $0,31 \pm 0,17$ ммоль/л (медиана 0,27 ммоль/л) в группе циклоспорина и $0,29 \pm 0,19$ ммоль/л (медиана 0,25 ммоль/л) в группе такролимуса (p = 0,45).

Морфологическая структура отторжения, как и другие морфологические характеристики, в целом также значимо не различалась в сравниваемых группах. При этом на долю интерстициального клеточного отторжения, включая пограничные изменения, приходилось 63,4% и 62,3%, сосудистые варианты отторжения составляли 18,3 и 23%, а активное хроническое отторжение – 18,3 и 15% в группах циклоспорина и такролимуса соответственно (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов лечения отторжения оказалось, что у пациентов, продолжавших терапию циклоспорином, потери трансплантата в течение первых 6 мес. после биопсии составили 26,9% (31 случай из 115), тогда как в группе конверсии рецидив терминальной ХПН развился лишь в 6 случа-

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики пациентов с отторжением, продолживших терапию циклоспорином и переведенных на такролимус

Признак	ЦиА (n = 115)	Тас (n = 61)	Всего (n = 176)	p
Пол (м/ж)	70/45	35/26	105/71	NS
Возраст (среднее ± σ)	36,8 ± 11,3	36,7 ± 12,0	36,7 ± 11,6	NS
Срок после АТП (мес.)	37,2 ± 34,1	33,2 ± 30,9	35,8 ± 32,2	NS
Диабет в том числе посттрансплантационный, % (чел.)	19,1 (22) 5,2 (6)	11,5 (7) 3,3 (2)	17 (27) 4 (7)	NS
Гепатит (всего), % (чел.)	41,7 (48)	24,6 (15)	36 (63)	NS
Гепатит В, % (чел.)	10 (11)	9,8 (6)	7 (9)	NS
Гепатит С, % (чел.)	28 (34)	11,5 (7)	23,2 (23)	<0,05
Гепатит В + С, % (чел.)	2,6 (3)	3,3 (2)	2,8 (5)	NS

Таблица 2

Морфологические характеристики пациентов с отторжением, продолживших терапию циклоспорином и переведенных на такролимус

Признак	ЦиА	Тас	Всего
Пограничные изменения (%)	15 (13)	13 (21,3)	28 (15,9)
Острое отторжение 1а (%)	36 (31,3)	13 (21,3)	49 (27,8)
Острое отторжение 1б (%)	22 (19,1)	12 (19,7)	34 (19,3)
Острое отторжение 2а (%)	17 (14,8)	7 (11,5)	24 (13,6)
Острое отторжение 2б-3 (%)	4 (3,5)	7 (11,5)	11 (6,2)
Хроническое отторжение (%)	21 (18,3)	9 (15)	30 (17)
Гломерулосклероз (%) среднее ± σ (медиана)	11,1 ± 14,4 (8,5)	11,3 ± 17 (4)	11,2 ± 14,8 (8)
Фиброз интерстиция (распространенность в %)	27,2 ± 19,7 (22,5)	33,1 ± 20,4 (40)	29,7 ± 20,1 (30)
С4d-позитивность (%)	30 из 98* (30,6)	19 (31,1)	48 из 145 (30,8)

Примечание. * – случаи, когда выполнялось исследование на С4d.

ях из 61, что составило 9,8%. В целом в этой группе отмечалось улучшение функции трансплантата – снижение уровня креатинина с 0,25 (0,18; 0,31) ммоль/л до 0,18 (0,14; 0,25) ммоль/л через 1 мес. после конверсии и 0,17 (0,14; 0,3) ммоль/л к концу наблюдения. У пациентов, продолжавших терапию циклоспорином, отмечалась лишь кратковременная тенденция к улучшению функции трансплантата: снижение креатинина с 0,27 (0,18; 0,4) ммоль/л до 0,25 (0,16; 0,41) ммоль/л в течение первого месяца, с последующим прогрессированием дисфункции и повышением креатинина до 0,33 (0,19; 0,8) ммоль/л к концу наблюдения (табл. 3, рис. 1).

В целом изменения функции трансплантата за все время наблюдения, оцененные как по углу наклона величины, обратной уровню креатинина (1/Scr/мес.), носили разнонаправленный характер (табл. 4, рис. 2).

Данные выживаемости трансплантатов с момента верификации диагноза отторжения (острого и хронического) также свидетельствуют об улуч-

шении прогноза в случаях конверсии с ЦиА на Тас: через год после диагностики отторжения этот показатель в группе Тас и группе ЦиА составлял соответственно 82,4 и 66,8%, а 3-летняя выживаемость была равна 57,1 и 40,9% соответственно (p = 0,005) (рис. 3).

При более подробном анализе отдельных случаев отторжения в целом отмечались сходные закономерности в темпах прогрессирования нефропатии, однако имелись и определенные различия в зависимости от особенностей морфологической картины.

Так, у пациентов с острым отторжением (n = 146) различия в динамике функции трансплантата и его выживаемости были столь же значимы, как и в группе пациентов с отторжением в целом: динамика креатинина крови исходно, через 1 мес. и к концу наблюдения составляла 0,27 (0,18; 0,4) ммоль/л, 0,24 (0,16; 0,4) ммоль/л и 0,33 (0,18; 0,8) ммоль/л в группе ЦиА и 0,25 (0,18; 0,33) ммоль/л, 0,16 (0,13; 0,24) ммоль/л и 0,16 (0,14; 0,28) ммоль/л в группе Тас. Выживаемость трансплантатов через 1 и 3 года

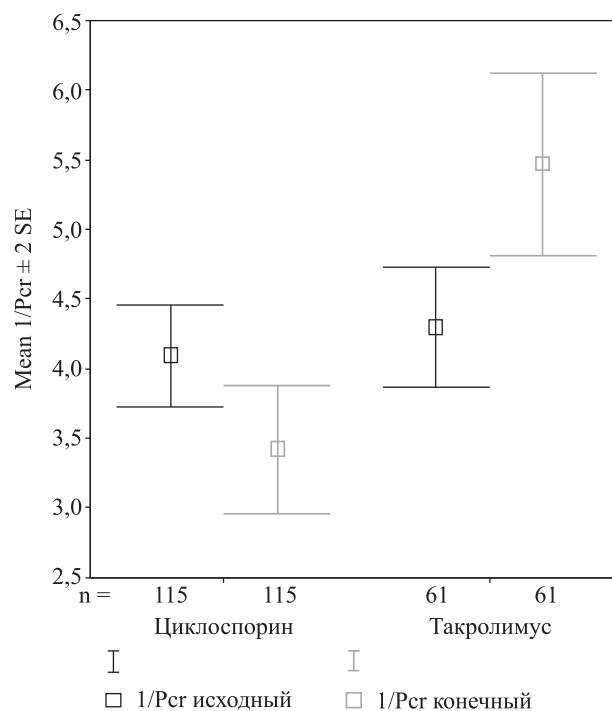
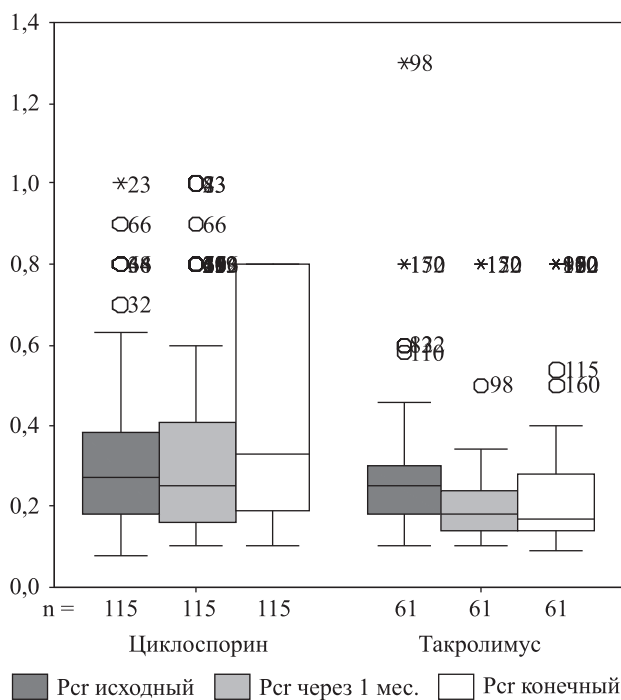


Рис. 1. Динамика функции трансплантата, оцененная по изменению уровня креатинина крови, у пациентов с поздним отторжением трансплантата в зависимости от режима ИСТ

Рис. 2. Динамика функции трансплантата, оцененная по изменению величины, обратной креатинину (1/Pcr)

Таблица 3

Функция трансплантата, оцененная по уровню креатинина крови у пациентов с острым и активным хроническим отторжением в зависимости от режима иммуносупрессии

Признак	СуА n = 115	Тас n = 61	Всего n = 176	p
Рсг нач. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,31 ± 0,18 0,27 (0,18; 0,4)	0,29 ± 0,19 0,25 (0,18; 0,3)	0,31 ± 0,18 0,25 (0,18; 0,37)	0,24
Рсг 1 мес. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,34 ± 0,26 0,25 (0,16; 0,41)	0,22 ± 0,15 0,18 (0,14; 0,25)	0,30 ± 0,24 0,2 (0,15; 0,3)	0,000
Рсг конеч. (ммоль/л) среднее ± σ (медиана)	0,48 ± 0,29 0,33 (0,19; 0,8)	0,27 ± 0,21 0,17 (0,14; 0,3)	0,4 ± 0,28 0,27 (0,16; 0,8)	0,000

Таблица 4

Динамика изменения функции трансплантата в зависимости от режима ИСТ

Изменение функции трансплантата	Циклоспорин	Такролимус	Всего	p
1/Pcr (1/ммоль/л/мес.)	-0,32 ± 0,98	0,12 ± 0,48	-0,17 ± 0,86	0,001

составляла на циклоспорине 69,9 и 44,2%, тогда как в группе такролимуса эти показатели были равны 84,5 и 60,7% соответственно (p = 0,01).

При этом в случаях наиболее тяжелого острого отторжения, характеризующегося выраженной дисфункцией трансплантата (Pcr > 0,5 ммоль/л), прогноз был неблагоприятным независимо от режима ИСТ, и

к 2 годам с момента биопсии выживаемость трансплантатов составляла 13,5 и 16,6% в группах ЦиА и Тас (p = 0,8). У 5 из этих пациентов в связи с нарастанием интоксикации в течение месяца после биопсии была выполнена трансплантатэктомия, результаты которой свидетельствовали о тотальном некрозе почечной ткани по типу геморрагического инфаркта.

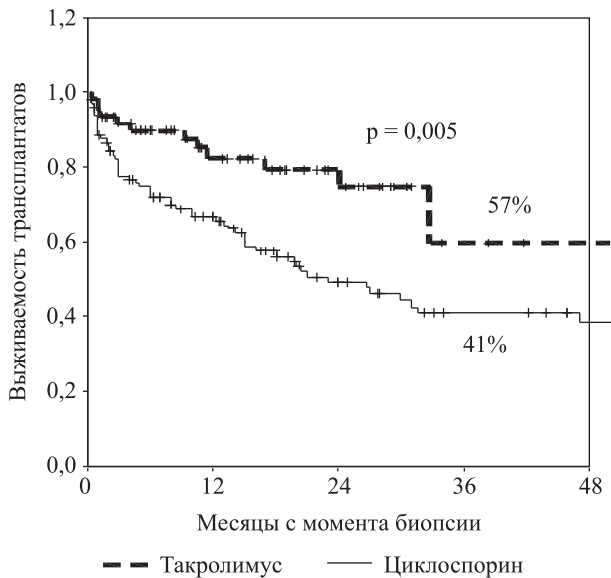


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов при остром позднем и активном хроническом отторжении в зависимости от режима иммуносупрессии

У пациентов с хроническим активным отторжением трансплантата терминальной ХПН в течение первого года с момента биопсии достигли 43% (9 из 21) и 22% (2 из 9) пациентов, получавших циклоспорин и такролимус соответственно. В обеих группах отмечалась тенденция к прогрессированию дисфункции трансплантата. Средние значения креатинина составили в группе циклоспорина $0,27 \pm$

$0,11$; $0,34 \pm 0,22$ и $0,58 \pm 0,27$ ммоль/л на момент конверсии, через 1 мес. и в конце наблюдения соответственно; тогда как для пациентов, переведенных на такролимус, эти показатели составляли $0,24 \pm 0,04$; $0,20 \pm 0,06$ и $0,43 \pm 0,26$ ммоль/л соответственно. Выживаемость трансплантатов, будучи несколько выше в группе такролимуса к концу 1-го года наблюдения (52,6% vs 71,1%), через 2 года уже не различалась, составляя 26,3 и 35,5% на циклоспорине и такролимусе соответственно ($p = 0,36$) (рис. 4).

Напротив, в тех случаях, когда признаки острого отторжения были минимальными (пограничные изменения), независимо от поддерживающей ИСТ лечение отторжения в большинстве случаев приводило к улучшению функции трансплантата: креатинин крови снижался с $0,17$ ($0,16$; $0,19$) ммоль/л до $0,12$ ($0,11$; $0,16$) на такролимусе и с $0,19$ ($0,16$; $0,27$) до $0,15$ ($0,14$; $0,19$) на циклоспорине (P-NS), однако к концу исследования у пациентов, переведенных на такролимус, функция трансплантата оставалась практически нормальной $0,14$ ($0,11$; $0,15$), тогда как в группе циклоспорина наблюдалось прогрессирование дисфункции до уровня начальной ХПН: $0,23$ ($0,15$; $0,8$) ммоль/л; $p = 0,009$. Эта тенденция проявилась и в выживаемости трансплантатов, которая к 3 годам наблюдения составила 100% в группе такролимуса и 56,2% в группе циклоспорина. Эти различия, однако, оказались статистически не значимыми, что, возможно, связано с недостаточным количеством наблюдений.

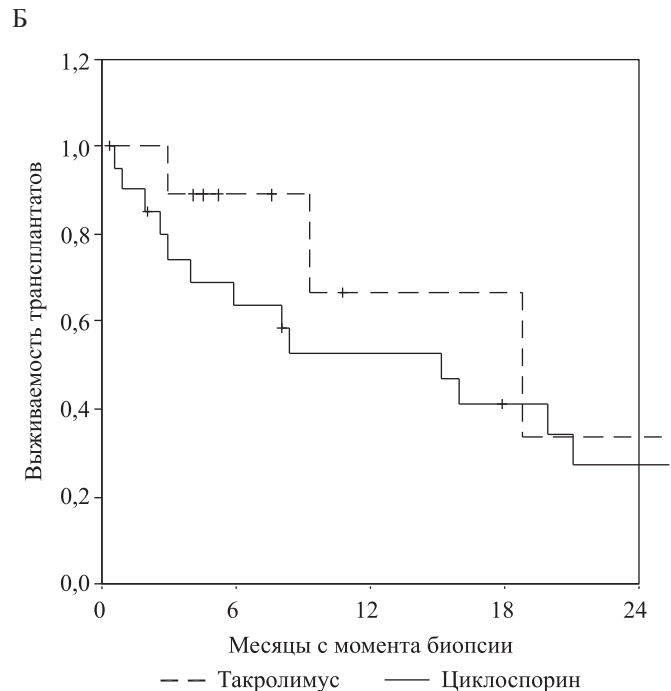
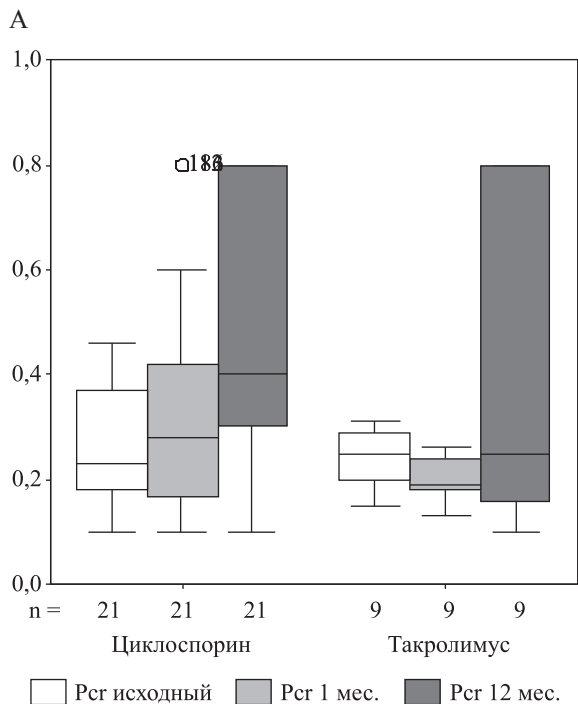


Рис. 4. Динамика креатинина крови (А) и выживаемость трансплантатов (Б) у пациентов с активным хроническим отторжением в зависимости от режима ИСТ

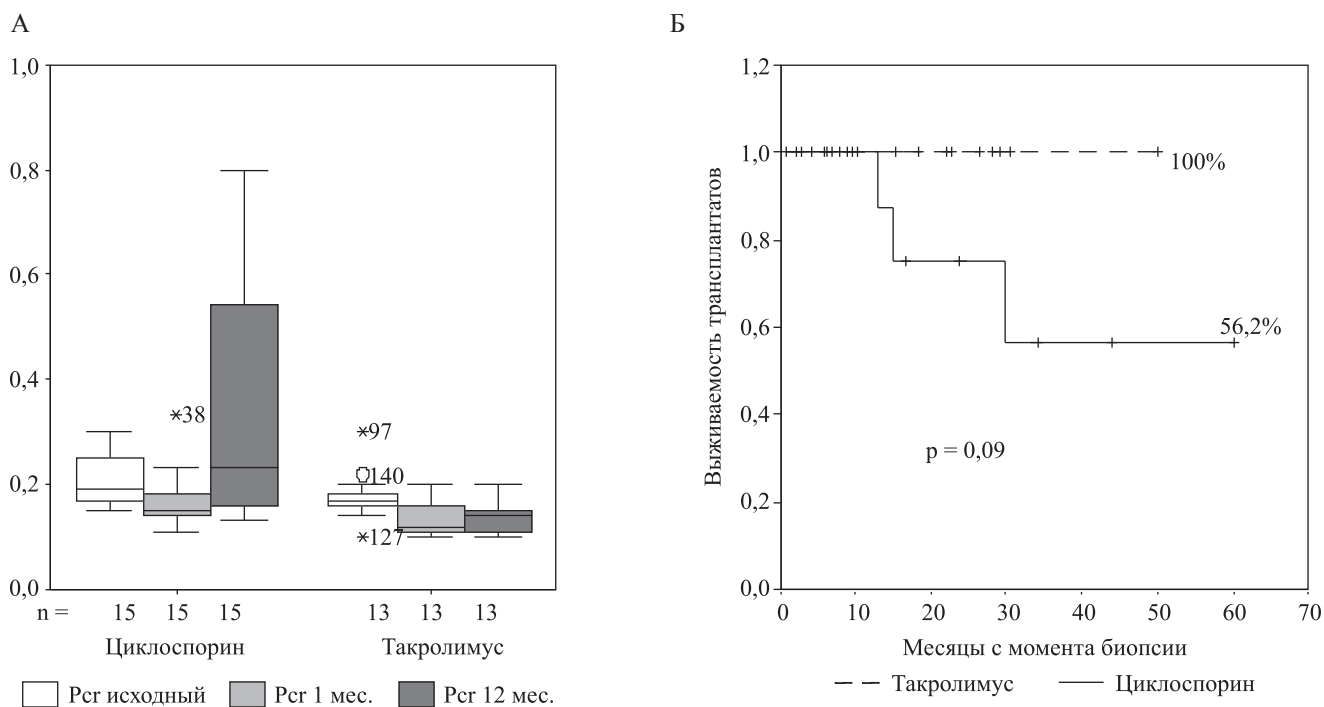


Рис. 5. Динамика креатинина крови (А) и выживаемость трансплантатов (Б) у пациентов с подозрением на острое отторжение трансплантата, переведенных на такролимус и у продолжавших терапию циклоспорином

ДИСКУССИЯ

Полученные данные свидетельствуют об эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус у пациентов с поздним острым и, в меньшей степени, хроническим отторжением, развившимся в поздние сроки после ТП. Подобная конверсия позволяет повысить эффективность традиционного лечения острого отторжения и уменьшить темпы прогрессирования хронической дисфункции трансплантата, развившейся в его исходе.

Эти данные полностью согласуются с существующими представлениями об эффективности коррекции поддерживающей ИСТ при лечении острого отторжения [30, 35]. При этом в большинстве исследований анализировались в основном ранние эпизоды отторжения, значительно более частые в клинической практике, но имеющие меньшее значение для отдаленного прогноза при ТП [8, 9, 13]. Максимальный эффект подобной конверсии отмечался при клеточных вариантах отторжения, что подтверждалось и данными протокольных биопсий, свидетельствующих об исчезновении или значительном уменьшении выраженности и морфологических признаков отторжения у большинства пациентов (в 60 и 13% случаев соответственно) [33]. Эта тактика оказалась эффективной как в случаях интерстициального клеточного отторжения, так и при сосудистых его вариантах: улучшение функции трансплантата отмечалось в 79–95 и 75–100% соответственно. Положительного результата удавалось добиться, в том числе и при кризах, резистентных к

терапии стероидами и антилимфоцитарными антителами. По данным различных авторов, в этих случаях успеха достигали более чем у половины реципиентов (69–79%) [16, 22, 25].

При этом многими исследователями признается значение отдельных факторов, ухудшающих прогноз отторжения в целом и, соответственно, снижающих эффективность конверсии с циклоспорина на такролимус. Так, большинство авторов в качестве основного предиктора плохого прогноза приводят уровень креатинина на момент конверсии: по данным Woodle, отрицательная динамика наблюдалась у 23% пациентов с уровнем креатинина выше 5 мг/дл и лишь в 3% случаев, если креатинин крови был ниже 3 мг/дл [34]. Однако даже у реципиентов с диализ-зависимой дисфункцией трансплантата восстановление функции отмечалось в 46–70% [13, 16, 25]. С другой стороны, имеются данные о недостаточно стойком терапевтическом эффекте у данной категории пациентов. Так, по данным Boratyńska M. с соавторами, несмотря на высокую эффективность конверсии в случаях тяжелых, резистентных к терапии кризов отторжения (70% случаев), через два года выживаемость трансплантатов не превышала 30% [8].

Другим фактором, влияющим на эффективность конверсии, считаются сроки ее проведения. Так, при переводе на такролимус уже после первого эпизода острого отторжения в ранние сроки после операции отмечался лучший ответ на пульс-терапию стерои-

дами (93% vs 63,8%) и меньший риск повторного отторжения (8,8% vs 34,1%) по сравнению с реципиентами, продолжавшими терапию циклоспорином [9]. Boratyńska M. с соавторами также наблюдали стойкий эффект при ранней конверсии одновременно с началом терапии кортикостероидами (1- и 2-летняя выживаемость трансплантатов составляли 97 и 93,6% соответственно) [8]. По данным Jordan M. с соавторами, даже при тяжелых кризах в случаях конверсии, выполненной в первые 6 мес. после операции, в целом положительного эффекта удавалось добиться чаще, чем при более поздних сроках конверсии (77% vs 50%) [13]. В целом же данные об эффективности лечения эпизодов отторжения, развившегося в поздние сроки после ТП, весьма малочисленны и противоречивы.

Также остается предметом дискуссии эффективность перевода пациентов с циклоспорина на такролимус при хроническом отторжении, а также в случаях сочетания острого и хронического отторжения. Как правило, при такой морфологической картине не удастся добиться существенного замедления темпов прогрессирования дисфункции трансплантата по сравнению с пациентами, продолжавшими ИСТ циклоспорином. Потери трансплантата при этой патологии, особенно при длительных сроках наблюдения, составляли 50–60% и не различались в зависимости от режима поддерживающей ИСТ [7, 15, 18, 20, 22].

Полученные в настоящей работе данные согласуются с этими представлениями и свидетельствуют о меньшей эффективности конверсии на такролимус при хроническом активном отторжении, а также в случаях тяжелого острого отторжения с выраженной дисфункцией трансплантата в дебюте. При этом в отличие от приводимых выше исследований выживаемость трансплантатов была низкой в обеих группах уже в течение первого года наблюдения. В случаях хронического отторжения ускоренное прогрессирование дисфункции трансплантата, возможно, было связано с выявлением отторжения уже на поздних стадиях, характеризующихся распространенным нефросклерозом. У пациентов же с острым диализ-зависимым отторжением необратимость изменений, по-видимому, была обусловлена тяжестью повреждения почечной ткани с преобладанием сосудистых изменений, с развитием тотального некроза почечной паренхимы, в нескольких случаях подтвержденного в последующем при трансплантатэктомии.

Напротив, наиболее эффективной подобная конверсия была у пациентов с минимальными проявлениями острого отторжения (пограничные изменения), когда в большинстве случаев после перевода на такролимус удалось добиться стойкой нормализации функции трансплантата.

Таким образом, изменение режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии позволяет воздействовать на течение и прогноз таких патологий, как позднее острое и хроническое отторжение трансплантата, хотя и зависит от целого ряда факторов, существенно влияющих на эффективность конверсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л. Патология почечных аллотрансплантатов // Рига: Зинтоне. 1990. С. 64–65.
2. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 25.
3. Мойсюк Я.Г., Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Болезни почечного трансплантата // Нефрология: национальное руководство; под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 629–682.
4. Шумаков В.И., Ильинский И.М., Белецкая Л.В. и др. Гистологические и иммуноморфологические исследования хронического отторжения трансплантационных почек // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2000. № 3. С. 30–34.
5. Baboolal K., Jones G.A., Janezik A. et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury // *Kidney Int.* 2002. № 2. P. 686–696.
6. Basadonna G.P., Matas A.J., Gillingham K.J. et al. Early versus late acute renal allograft rejection: Impact on chronic rejection // *Transplantation.* 1993. № 5. P. 993–995.
7. Blume C., Hollenbeck M., Ivens K. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus Prevents Transplant Function Loss due to Acute Steroid-Resistant or Chronic Rejection in Renal Allograft Recipients // *Transplant Proc.* 2001. № 33. P. 3161–3163.
8. Boratyńska M., Banasik M., Patrzalek D., Klinger M. Conversion from cyclosporine-based immunosuppression to tacrolimus/mycophenolate mofetil in patients with refractory and ongoing acute renal allograft rejection // *Ann Transplant.* 2006. № 2. P. 51–56.
9. Briggs D., Dudley C., Pattison J. et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients // *Transplantation.* 2003. № 12. P. 2058–2063.
10. Colvin R.B. Renal transplant pathology // *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th Ed. / Ed. by Jennette J.C., Olson J.C., Schwartz M.L., Silva F.G. Philadelphia – Lippincott-Raven Publishers, 1998. P. 1409–1540.
11. Gjertson D.W. Impact of delayed graft function and acute rejection on kidney graft survival // *Clin. Transpl.* 2000. № 1. P. 467–480.
12. Jevnikar A.M., Mannon R.B. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. № 3 (Suppl 2). S. 56–67.
13. Jordan M.L., Shapiro R., Vivas C. et al. Outcome of Tacrolimus Conversion Therapy for Renal Allograft Rejection: 5-year Follow-Up // *Transplant Proc.* № 31 (Suppl. 7A). P. 81S–83S.

14. *Joseph J.T., Kingsmore D.B., Junor B.J. et al.* The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation // *Clin. Transplant.* 2001. № 4. P. 221–227.
15. *Kliem V., Petersen R., Ehlerding G. et al.* Tacrolimus for Steroid- and OKT3-Resistant Rejection in Kidney Recipients // *Transplant Proc.* 1998. № 30. P. 1251–1253.
16. *Kliem V., Radermacher J., Hiss M. et al.* Conversion to Tacrolimus for Acute Corticosteroid- and Antibody-Resistant Rejection Following Kidney Transplantation // *Transplant Proc.* 1999. № 31 (Suppl. 7A). P. 37S–40S.
17. *Krämer B.K., Del Castillo D., Margreiter R. et al.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: three-year observational results // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. № 7. P. 2386–2392.
18. *Lee W., Lian J-D., Wu M-J. et al.* Long – term beneficial effect of tacrolimus conversion on renal transplant recipients // *Renal failure.* 2005. № 27. P. 501–506.
19. *Lerut E., Kuypers D.R., Verbeken E. et al.* Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology // *Clin. Transplant.* 2007. № 3. P. 344–351.
20. *Manu M.A., Tanabe K., Ishikawa N. et al.* Tacrolimus Rescue for Resistant Rejection, Chronic Rejection, and Immunoglobulin A Nephropathy of Renal Allografts Under Primary Cyclosporine A Immunosuppression // *Transplant Proc.* 1999. № 31. P. 2853–2855.
21. *Margreiter R.* For the European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporinmicroemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study // *The lancet.* 2002. № 359. P. 741–746.
22. *Maroun T., Aubert P., Baron C. et al.* Rejection therapy with tacrolimus in renal transplantation: preliminary results of a collaborative multicenter study in 45 patients // *Transplant proceeding.* 1998. № 30. P. 2811–2812.
23. *McLaren A.J., Fuggle S.V., Welsh K.I. et al.* Chronic Allograft Failure in Human Renal Transplantation. A Multivariate Risk Factor Analysis // *Ann Surg.* 2000. № 1. P. 98–103.
24. *Mengel M., Gwinner W., Schwarz A. et al.* Infiltrates in Protocol Biopsies from Renal Allografts // *Am. J. Transplant.* 2007. № 7. P. 356–365.
25. *Morrissey P.E., Gohh R., Shaffer D. et al.* Correlation of clinical outcomes after tacrolimus conversion for resistant kidney rejection or cyclosporine toxicity with pathologic staging by the Banff criteria // *Transplantation.* 1997 Mar 27. Vol. 63 (6). P. 845–848.
26. *Nankivell B.J., Chapman J.R.* Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // *Transplantation.* 2006. № 5. P. 643–654.
27. *Pascual J., Marce R., Burgos F.J. et al.* One-Center Comparison Between Primary Immunosuppression Based on Neoral Cyclosporine and Tacrolimus for Renal Transplantation // *Transplant Proc.* 2002. № 34. P. 94–95.
28. *Racusen L.C., Colvin R.B., Solez K. et al.* Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2003. № 6. P. 708–714.
29. *Sijpkens Y.W., Doxiadis I.I., Mallat M.J. et al.* Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation // *Transplantation.* 2003. № 2. P. 204–208.
30. *Scott L.J., McKeage K., Keam S.J. et al.* Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation // *Drugs.* 2003. Vol. 63 (12). P. 1247–1297.
31. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions // *Am. J. Transplant.* 2008. № 4. P. 753–760.
32. *Trompeter R., Filler G., Webb N. et al.* Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2002. № 17. P. 141–149.
33. *Woodle E.S., Cronin D., Newell K.A. et al.* Tacrolimus therapy for refractory acute renal allograft rejection: definition of the histologic response by protocol biopsies // *Transplantation.* 1996 Oct. 15. Vol. 62 (7). P. 906–910.
34. *Woodle E.S., Thistlethwaite J.R., Gordon J.H. et al.* A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue Study Group // *Transplantation.* 1996. № 5. P. 594–599.
35. *Woodroffe R., Yao G.L., Meads C. et al.* Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study // *Health Technol Assess.* 2005. № 21. P. 1–179.

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ИНФЕКЦИИ HBV У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

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

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

Проанализировано 104 реципиента, наблюдавшихся более 6 мес. после трансплантации печени (ТП). Возвратная инфекция HBV развилась у 7 (30,4%) из 23 реципиентов, перенесших ТП в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени, инфекция HBV *de novo* – у 11 (13,6%) из 81 HBsAg (–) реципиента. Инфекция HBV *de novo* протекала бессимптомно в 7 (64%) случаях, в виде безжелтушной (1) и желтушной (2) форм острого гепатита (ОВГ), у 1 реципиента развился хронический гепатит с исходом в цирроз трансплантата. Возвратная инфекция HBV протекала бессимптомно у 3 реципиентов, в виде безжелтушной формы ОВГ – в 4 случаях. HBeAg и IgM анти-HBc наблюдались у 1 (14%) больного с возвратной и у 8 (73%) больных с *de novo* инфекцией HBV. Аналоги нуклеозидов (АН) подавляли репликацию HBV у всех больных. Инфекция HBV *de novo* у большинства реципиентов протекала циклически и завершилась клиренсом HBsAg у 64%, сероконверсией в анти-HBs – у 46% пациентов. Возвратная инфекция HBV протекала как первично хроническая и завершилась клиренсом HBsAg в 1 случае при лечении АН и в одном случае – при лечении Пегасисом. Эффективной стратегией лечения инфекции HBV *de novo* являлась упреждающая терапия АН, при возвратной инфекции HBV обосновано использование пегилированного интерферона.

Ключевые слова: трансплантация печени, пегилированный интерферон, инфекция HBV *de novo*, инфекция HBV возвратная, упреждающая терапия.

DIFFERENT COURSES OF HBV INFECTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

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

N.V. Sklifosovsky Institute research of Emergency Medicine, Moscow

To compare clinical and virologic course of *de novo* and recurrent HBV infection 104 liver graft recipients with 6 months and more follow-up after cadaveric transplantation have been analyzed. Recurred HBV infection occurred in 7 (30.4%) out of 23 HBsAg-positive and *de novo* HBV infection – in 11 out of 81 (13.6%) HBsAg-negative recipients. HBeAg and IgM anti-HBc appeared in 8 recipients with *de novo* and in one case – with recurrent infection. Two recipients with *de novo* HBV developed acute hepatitis with jaundice and one – chronic hepatitis with graft cirrhosis. Only one recipient with recurrent HBV developed severe acute hepatitis HBV/HDV, with anti-HBs seroconversion after 12 weeks of peginterferon alfa treatment. Nucleoside analogs (NA) were started in all 11 *de novo* HBV cases and in 5 cases of recurrent HBV infection. Treatment with NA effectively suppressed HBV DNA replication in both recurrent and *de novo* infections; HBsAg clearance occurred in 64% of *de novo* HBV and in 20% – of recurrent HBV cases. No secondary drug resistance occurred. *De novo* HBV infection is a self-limited disease in most cases, and preemptive NA treatment is the best treatment choice. Recurrent HBV infection is usually chronic, and pegylated interferon may be under consideration as well as NA.

Key words: liver transplantation, pegylated interferon, HBV *de novo*, recurrent, preemptive therapy.

Инфекция HBV в посттрансплантационном периоде может протекать в двух вариантах. В том случае, если трансплантация печени (ТП) была про-

ведена в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени и в посттрансплантационном периоде (ПТП) в крови вновь появляется HBsAg и возобнов-

Статья поступила в редакцию 14.03.11 г.

Контакты: Сюткин Владимир Евгеньевич, к. м. н., научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИСП им. Н.В. Склифосовского.

Тел. 8-903-127-94-78, e-mail: vsyutkin@rambler.ru

ляется репликация HBV, принято употреблять термин «возвратная инфекция». Источником такой инфекции является организм реципиента; печень заражается после ТП.

Возвратная инфекция HBV ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низкой выживаемостью реципиентов. Темпы прогрессирования гепатита В в пересаженной печени значительно выше, чем в собственной печени реципиента до операции [29]. В связи с этим в 80-е годы прошлого века во многих трансплантационных центрах цирроз печени в исходе гепатита В рассматривался как противопоказание к ТП [13]. Большинство исследований, посвященных естественному течению возвратной инфекции HBV, относятся к этому периоду. Так, в работе Demetris с соавт. (1990) возвратная инфекция HBV наблюдалась у 37 (82%) из 45 реципиентов печени, перенесших ТП в связи с HBsAg+ циррозом. У 24 (65%) из этих 37 реципиентов инфекция HBV привела к тяжелой болезни трансплантата: хроническому активному гепатиту или субмассивным некрозам. Только у 4 пациентов с возвратной инфекцией HBV сколько-нибудь выраженного повреждения трансплантата не наблюдалось. Поскольку 47% реципиентов на момент ТП имели HBeAg, после операции он определялся в 76% случаев [7]. Девяностые года прошлого века ознаменовались внедрением в клиническую практику трансплантологов специфического HB-иммуноглобулина, позволившего значительно снизить частоту возвратной инфекции HBV.

Первый из аналогов нуклеозидов (АН), эффективный в отношении HBV, ламивудин, был одобрен FDA для клинического применения в декабре 1998 г., а работы, посвященные изучению эффективности этого препарата у больных с возвратной инфекцией HBV, относятся к периоду 1999–2002 гг. Perrillo с соавт. (1999) сообщают о результатах лечения ламивудином 52 больных с возвратной инфекцией HBV, у половины из которых иммунопрофилактика была неэффективной. Авиремия получена у 68% больных к 24-й нед., однако HBsAg исчез только у 3 пациентов (6%). Возобновление репликации устойчивого к ламивудину штамма HBV наблюдалось у 27% больных через 32 недели терапии, и у трети пациентов характеризовалось клиническими и гистологическими признаками прогрессирования гепатита [17]. Другие исследователи также сообщают о первоначальном прекращении репликации у 68–100% реципиентов, однако частота появления устойчивых к ламивудину вариантов HBV с возобновлением репликации наблюдалась в 25% случаев после 12–18 мес. и в 45% случаев после 24–32 мес. ПВТ [14].

Если ТП проведена по отличному от гепатита В причинам, а в ПТП у реципиента в крови впервые

появились HBsAg и ДНК HBV, такой вариант инфекции HBV обозначают термином *de novo*. Основным источником инфекции HBV *de novo* является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, то есть перенесшего ранее гепатит В. Регламенты трансплантационных координаторов во многих странах до настоящего времени не предусматривают обязательного определения анти-HBc у донора, а в связи с ограниченностью донорских органов, печень, полученную от таких доноров, можно использовать для трансплантации [18]. При трансплантации таких органов в случае возможности выбора предпочтение при подборе реципиента следует отдавать больным, имеющим HBsAg или, по крайней мере, другие маркеры перенесенной инфекции HBV. Риск заражения реципиента без маркеров инфекции HBV через трансплантат, полученный от анти-HBc-положительного донора, при отсутствии профилактики составляет 34–86%, а по некоторым данным – до 94% [24, 26]. При наличии у реципиента анти-HBs и/или анти-HBc частота развития инфекции HBV *de novo* значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших признаков столкновения с инфекцией HBV в дотрансплантационном периоде [2, 18]. Трансплантация печени, полученной от доноров, у которых присутствовали анти-HBc, является интересной моделью компартиментализации HBV. У лиц, перенесших инфекцию HBV, часто выявляются такие молекулярные доказательства тканевой репликации HBV, как кольцевая, ковалентно связанная ДНК и прегеномная РНК. При этом обычно отсутствует циркуляция вируса в периферической крови [8, 16].

Инфекция HBV трансплантата *de novo* может развиваться и при пересадке печени от донора без анти-HBc. В этих случаях обсуждается возможность реактивации инфекции реципиента, трансфузионный путь заражения или наличие у донора скрытой инфекции HBV.

Со времени первого описания инфекции HBV, возникшей *de novo* после ТП, в 1992 г. [9], опубликовано значительное количество работ, посвященных этой проблеме. В большинстве они представляют описание отдельных клинических наблюдений или серий случаев (3–20 человек). Литературные данные, посвященные естественному течению инфекции HBV *de novo*, противоречивы. Большинство авторов отмечают, что течение инфекции HBV *de novo* более легкое по сравнению с рецидивом HBV у больных, оперированных в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени [4, 10, 20]. Показатели активности АЛТ остаются нормальными у половины больных [12]. По наблюдениям Chazouilleres O. с соавт. (1994), только у 10 из 20 больных с инфекцией HBV после ТП *de novo* развился

хронический гепатит, и только в одном случае потребовалась ретрансплантация печени из-за тяжелой дисфункции, связанной с гепатитом В [5]. Другие авторы указывают на возможность более тяжелого течения болезни. У 1 из 3 больных, наблюдавшихся Wachs M. с соавт. (1995), развился хронический активный гепатит, а у 2 других сформировался цирроз печени [28]. Группа испанских исследователей (1999) впервые описала фульминантную печеночную недостаточность (ФПН) у двух из 6 больных с *de novo* инфекцией HBV [6]. Segovia R. с соавт. (2001) также наблюдали 3 случая ФПН в группе из 19 больных. Эти авторы при сопоставлении течения инфекции HBV, полученной *de novo* и рецидивировавшей, не нашли отличий в частоте тяжелого гепатита (63 и 62%), потери трансплантата (37 и 38%) и смерти, связанной с HBV (21 и 33%) [22]. Uemoto S. с соавт. (1998) впервые описали развитие *de novo* фиброзирующего холестатического гепатита В [26]. На возможность тяжелого течения инфекции HBV *de novo* указывают также другие исследователи [3, 18]. При этом независимо от наблюдавшейся тяжести гепатита подавляющее большинство исследователей сообщает о хронизации инфекции. Спонтанная сероконверсия в анти-HBs наблюдалась казуистически редко.

После регистрации ламивудина для лечения хронического гепатита В появляются сообщения о его успешном применении для лечения инфекции HBV, возникшей *de novo* у больных, перенесших ТП. Большинство исследователей начинали противовирусную терапию (ПВТ) в сроки до 3 мес. после появления HBsAg. Castells L. с соавт. (2002) сообщил о результатах лечения ламивудином семи реципиентов, перенесших ТП, у которых появилась инфекция HBV *de novo*. Средняя продолжительность ПВТ составляла 24,5 мес. ДНК HBV перестала определяться у 5, а HBeAg – у 3 больных. Ни в одном случае не наблюдалось печеночной недостаточности или потери трансплантата [4]. Успеха достигли также японские исследователи [27], назначавшие ламивудин 6 больным, у 5 из которых HBsAg перестал определяться через 1–11 мес. после начала лечения (медиана – 4,6 мес.). Напротив, Roque-Afonso A.M. с соавт. (2002) сообщают о неудовлетворительных результатах лечения ламивудином 5 больных, у которых развилась инфекция HBV *de novo*. У всех пациентов она приобрела хроническое течение: после 12–16 мес. терапии появилась лекарственная устойчивость, и вирусная нагрузка вернулась к исходному уровню [21]. В последние годы появились отдельные сообщения об эффективности адефовира у больных с инфекцией HBV, развившейся *de novo* после ТП [15, 25].

Таким образом, клиническое течение инфекции HBV после ТП и ее роль в развитии дисфункции

трансплантата изучены недостаточно. Особенно мало уделено внимания вирусологическим аспектам течения инфекции HBV *de novo* сравнительно с возвратной инфекцией HBV.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить клинические проявления и вирусологическое течение инфекции HBV *de novo* и возвратной инфекции HBV и обосновать выбор лечебной тактики в зависимости от варианта течения инфекции HBV после ТП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 104 реципиента печени, длительность наблюдения за которыми превышала 6 мес. В 23 случаях ТП была проведена в связи с терминальными стадиями HBsAg-положительного заболевания печени; 81 реципиент перенес ТП в связи с заболеванием печени, не связанным этиологически с инфекцией HBV. В 6 из 23 случаев HBsAg+ до ТП имела место моноинфекция HBV, в 15 – сочетанная инфекция HBV/HDV, в 2 случаях – инфекция тремя вирусами (HBV, HCV, HDV). Возвратная инфекция HBV развилась у 7 (30,4%) из 23 HBsAg+-реципиентов, а инфекция HBV *de novo* – у 11 (13,6%) из 81 HBsAg–реципиента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У трех реципиентов возвратная инфекция HBV развилась на фоне приема АН, длительно протекала бессимптомно и не сопровождалась повышением активности аминотрансфераз. В одном из этих случаев на 5-м месяце после выявления HBsAg у пациентки развилось острое клеточное отторжение (ОКО), потребовавшее «пульс-терапии» метилпреднизолоном, после которой активность аминотрансфераз вновь нормализовалась. В трех из 7 наблюдений можно уверенно констатировать ведущую роль инфекции HBV в развитии дисфункции трансплантата печени, в одном – обсуждать ее. В 6 случаях из 7 возвратная инфекция HBV протекала как HBeAg-негативная. В сыворотке крови не определялись также IgM анти-HBc.

Пяти пациентам назначались АН (ламивудин – в 3 случаях, адефовир и энтекавир – по 1), двум – пегилированный интерферон альфа 2а (Пегасис). Лечение АН привело к существенному снижению вирусной нагрузки или авиремии во всех наших наблюдениях, однако HBsAg перестал определяться только у одного пациента, а сероконверсия в анти-HBs не была получена ни в одном случае. Лечение Пегасисом привело к прекращению репликации HBV и ис-

чезновению HBsAg у одной пациентки. Приводим это наблюдение.

У., 40 лет. ТП проведена в связи с циррозом печени в исходе хронического гепатита В и D. В послеоперационном периоде получала иммунопрофилактику возвратной инфекции HBV (47 000 Ед HB-Ig в/в) в течение 13 мес. в сочетании с приемом ламивудина в течение 18 месяцев после ТП. Содержание анти-HBs поддерживалось на уровне 70–100 мМЕ/мл, HBsAg не определялся в течение всего периода иммунопрофилактики и последующие 18 месяцев. При плановом обследовании на фоне клинического благополучия выявлен HBsAg, анти-HBe, через месяц появилась ДНК HBV ($1,6 \times 10^6$ копий/мл, генотип D), YMDD – мутация не обнаружена. Анти-HDV и РНК HDV в крови пациентки не выявляются. Начат прием ламивудина. Через месяц лечения ламивудином у пациентки появились тошнота, многократная рвота, боли в эпигастральной области, субфебрилитет, желтуха. В крови определяются анти-HDV, РНК HDV, HBsAg. Активность АЛТ повышена в 60, АСТ – в 90 раз, содержание билирубина – до 61 мкмоль/л. Маркеры других вирусов гепатита, включая IgM анти-HAV, вирусов герпетической группы не обнаружены. Диагностирован острый гепатит D. На фоне симптоматической терапии, продолжающегося приема ламивудина активность АЛТ и АСТ уменьшилась до 7–10-кратного уровня, перестала определяться ДНК HBV. При гистологическом исследовании ткани печени – картина острого гепатита, признаков ОКО не найдено. Начато лечение пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ 180 мкг/нед. К 12-й нед. ПВТ перестал определяться HBsAg, РНК HDV, нормализовались все функциональные печеночные пробы. Пегасис отменен. Возобновлена иммунопрофилактика HB-Ig.

У 11 больных после ТП была зарегистрирована инфекция HBV *de novo* (в крови появился HBsAg, ДНК HBV). Трех мужчинам и восьми женщинам в возрасте от 21 до 58 лет была проведена ТП в связи с первичным билиарным циррозом (4 случая), болезнью Вильсона (2 случая) или алкогольным циррозом печени (2 случая), аутоиммунным гепатитом (2 случая), а также циррозом печени в исходе гепатита С (1 случай). В одном случае проведена одновременная трансплантация печени и почки. После ТП всем больным регулярно (не реже 1 раза в 3 мес.) проводилось исследование сывороточных маркеров инфекции HBV. Средняя длительность наблюдения за этими реципиентами после появления HBsAg составила 33,3 мес. (95% ДИ 13,9; 52,7), медиана – 20 мес.

В 7 из 11 случаев (64%) клинические проявления инфекции HBV были минимальными, самочувствие не ухудшалось, содержание билирубина оста-

валось нормальным или повышалось незначительно. Одна из этих пациенток на 3-м мес. течения инфекции HBV на фоне нормальной активности аминотрансфераз перенесла ОКО, после лечения которого «пульсом» метилпреднизолона активность аминотрансфераз вновь нормализовалась. Очередной «всплеск» активности гепатита у этой пациентки сопровождался сероконверсией в анти-HBe. У другой пациентки на 11-м мес. после ТП (через 2 мес. после выявления инфекции HBV) развилась стриктура холедохо-холедохо-анастомоза, с увеличением активности АЛТ до семикратного уровня, но без желтухи и повышения билирубина. На фоне консервативной терапии показатели активности АЛТ нормализовались. Через 19 мес. после ТП у пациентки развилась диарея, резкое обезвоживание на фоне нормальных показателей активности АЛТ, АСТ. В связи с увеличением размеров печени по данным УЗИ была проведена пункционная биопсия печени, осложнившаяся массивным плевральным кровотечением, остановка которого потребовала торакотомии. Впоследствии у пациентки развилась тяжелая пневмония, и при явлениях дыхательной недостаточности пациентка скончалась. Причины смерти не были связаны с инфекцией HBV.

Более тяжелое течение инфекции HBV трансплантата *de novo* наблюдалось у 3 реципиентов. Мы наблюдали 2 случая желтушного острого гепатита В. У одного из пациентов *de novo* развился хронический гепатит В трансплантата. В первые два года болезни показатели активности АЛТ колебались в пределах 2–4-кратного увеличения. К 26-му мес. после начала гепатита показатели активности АЛТ увеличились до 10-кратного уровня, что сопровождалось снижением протромбина до 65%. Высокая активность гепатита сохранялась в течение 4 мес. на фоне высокой виремии. При гистологическом исследовании серии биоптатов печени к этому времени можно проследить формирование цирроза трансплантата. Через 6 лет после начала болезни у пациента появились ультразвуковые признаки цирроза (неровный контур печени, асцит).

Наконец, у одной пациентки наблюдался безжелтушный гепатит, сопровождавшийся увеличением активности аминотрансфераз до 10-кратного уровня. Одновременно с ДНК HBV в крови определялась ДНК EBV.

Мы располагаем сведениями о спектре сывороточных маркеров у доноров двух наших пациентов, у которых впоследствии развилась инфекция HBV *de novo*. Оба донора имели признаки перенесенной инфекции HBV (анти-HBs, анти-HBc), при этом реципиенты не имели никаких маркеров HBV.

Из 11 реципиентов, у которых развилась инфекция HBV *de novo*, у 5 (45%) появление анти-HBc на несколько месяцев опережало выявление HBsAg, в

трех случаях эти маркеры были обнаружены одновременно, и только у одного пациента первым был зарегистрирован HBsAg. Отдельно с вирусологических позиций может рассматриваться течение инфекции HBV *de novo* у двух пациентов, у которых выявлялись только HBsAg и ДНК HBV в относительно невысокой концентрации (15 000 и 640 МЕ/мл) при полном отсутствии каких-либо антител.

У 8 больных наблюдалась классическая HBeAg-позитивная инфекция, сопровождавшаяся высоким уровнем вирусемии. У одного больного, имевшего анти-HBs до ТП, в первые 3 мес. от появления HBsAg в сыворотке отсутствовали маркеры HBe-системы вируса, потом появились анти-HBe, вирусемия в начале болезни была меньше, чем у остальных пациентов.

Анти-HBc IgM определялись в крови 8 больных вскоре после появления HBsAg. У больных, наблюдение за которыми с момента выявления признаков инфекции HBV составило 20 и более месяцев, они сохранялись длительно (не менее 18 мес.). Особенно интересно, что они сохраняются до настоящего времени у двух пациентов после сероконверсии в анти-HBs и прекращения репликации HBV. Еще в одном случае после длительного (21 мес.) перерыва они вновь были зарегистрированы при отсутствии ДНК HBV и сохраняются до настоящего времени.

Всем реципиентам с инфекцией HBV *de novo* назначались АН. В 10 случаях ПВТ начиналась с ламивудина и в одном – с энтекавира. Длительность терапии ламивудином в 6 случаях составила менее 13 мес., у 4 пациентов – более 18 и 20 мес. Ни в одном из наших наблюдений не было зарегистрировано появления устойчивых к ламивудину штаммов HBV. У двух пациентов наблюдалась первичная резистентность к ламивудину, которую удалось преодолеть назначением энтекавира или тенофовира. То есть в течение первого года ПВТ уровень вирусемии HBV снизился в 10 000 раз и более у 9 (82%) пациентов, а при длительном лечении авирусемия получена в 9 (90%) случаях из 10 оставшихся в живых пациентов. Сероконверсия в анти-HBe наблюдалась у 6 (75%) из 8 больных, длительность наблюдения за которыми с момента появления HBsAg составила 15–98 мес.

Исчезновение HBsAg на фоне ПВТ наблюдалось в 7 случаях, в 5 из них оно сопровождалось появлением анти-HBs, что является эквивалентом выздоровления от острого гепатита В у больных, не получающих иммуносупрессивную терапию. Исчезновение HBsAg произошло в сроки 6–25 мес., а появление соответствующих антител – 8–34 мес. после начала терапии. Серологическое окно продолжалось до 11 мес. Только у одного из 11 пациентов (9%) наблюдалась хронизация инфекции HBV.

Одна пациентка умерла от не связанных с инфекцией HBV причин.

Таким образом, несмотря на высокую частоту развития инфекции HBV трансплантата de novo в нашей группе больных (13,6%), клинически значимая дисфункция трансплантата печени развилась в 4 из 11 случаев, причем в одном из них наблюдалась сочетанная инфекция HBV и EBV, протекавшая без желтухи. В 3 остальных случаях лечение ламивудином начато только после появления клинических проявлений болезни – слабости, желтухи, кожного зуда, что привело к успеху у двух пациентов. У 7 пациентов HBsAg и ДНК HBV были выявлены при плановом лабораторном обследовании до появления симптомов болезни. В этих случаях сразу после выявления HBsAg реципиентам назначался ламивудин в стандартных терапевтических дозах. Такое раннее (по отношению к развитию инфекции HBV) назначение ламивудина позволило предотвратить развитие ДТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлены существенные различия в течение возвратной инфекции HBV и инфекции HBV трансплантата *de novo*. Первым маркером возвратной инфекции HBV, появляющимся в крови реципиента после ТП, обычно является HBsAg. Возвратная инфекция HBV обычно протекает как первично хроническая, HBeAg-негативная, и не приводит к появлению в крови таких маркеров первой встречи с вирусом, как IgM анти-HBc. Первым маркером инфекции HBV *de novo* являются анти-HBc, появляющиеся в крови реципиента в первые месяцы после ТП. Если в сыворотке реципиента определяются анти-HBs в достаточном количестве, то развития инфекции HBV *de novo* не происходит. В случае исчезновения (или отсутствия) защитных анти-HBs через несколько месяцев после появления анти-HBc в сыворотке начинает определяться ДНК вируса, а затем – HBsAg. Инфекция HBV трансплантата *de novo* обычно протекает как острая и сопровождается появлением HBeAg и Ig M анти-HBc.

Объяснением выявленных различий могут являться особенности патогенеза инфекции HBV, вызывающего повреждение печени через иммунные механизмы, а не непосредственно. В случае первого появления инфекции HBV на фоне иммуносупрессивной терапии организм реципиента впервые встречается с вирусом гепатита В, и инфекция HBV *de novo* протекает как острая циклическая. Возможно, на ее хронизацию у небольшого числа больных влияет наличие иммуносупрессивной терапии. В случае возвратной инфекции HBV она для реципиента своя, знакомая иммунной системе, и повтор-

ное заражение донорской печени является непрерывным продолжением ее развития.

Указанные различия в течении возвратной и *de novo* инфекций HBV трансплантата печени обуславливают различия в подходах к их профилактике. Своевременное применение HB-Ig в адекватных дозах препятствует проникновению HBV в незараженные гепатоциты донорской печени. Применение HB-Ig может быть эффективно и в целях профилактики инфекции HBV *de novo* за счет связывания вируса в крови, однако не влияет на его репликацию в гепатоцитах инфицированной донорской печени, и следовательно, патогенетически не обосновано.

Назначение АН приводит к эффективному контролю над репликацией HBV в обоих случаях. Однако при возвратной инфекции HBV исчезновение HBsAg, и тем более сероконверсия в анти-HBs, на фоне такой терапии встречаются редко. Инфекция HBV *de novo* на фоне приема АН обычно протекает циклически и завершается сероконверсией в анти-HBs, или, по крайней мере, клиренсом HBsAg. Этот результат наших исследований позволяет обосновать различия в терапевтической тактике. Целью лечения инфекции HBV трансплантата *de novo* является предотвращение тяжелых дисфункций трансплантата, которые могут привести к смерти пациента или ретрансплантации. Аналоги нуклеозидов (в том числе относительно недорогой ламивудин) являются препаратами выбора. Лечение возвратной инфекции HBV равносильно лечению хронического гепатита В. Основной целью такого лечения является замедление прогрессирования гепатита и предотвращение развития цирроза трансплантата. Отсюда оправданность попыток назначения препаратов пегилированного интерферона, которые могут привести к элиминации HBsAg (что мы и наблюдали у одной из наших пациенток).

Частота инфекции HBV *de novo* в наблюдавшейся нами группе больных составила 13,6%. В эндемичных по HBV регионах сообщается частота, сопоставимая с нашими данными. Согласно данным исследователей из Тайваня, этот показатель составил 15,3% у детей, перенесших ТП [23]. В США и странах Западной Европы инфекция HBV трансплантата печени *de novo* встречается значительно реже [4, 12, 20]. Тем не менее в тех странах, где определение анти-HBc у донора не включено в обязательный протокол трансплантационных координаторов (например, в Испании), сообщается аналогичная нашей частота инфекции HBV *de novo* после ТП. Так, Vargas с соавт. (2006) сообщают об аналогичной частоте выявления инфекции HBV *de novo* (14,5%) [2]. Таким образом, частота инфекции HBV трансплантата *de novo*, по-видимому, связана не только с распространенностью HBV в попу-

ляции, но и с правилами трансплантационной координации, принятыми в стране.

У всех наших больных инфекция HBV появилась через относительно небольшой промежуток времени (от 4 до 17 мес.), прошедший с момента ТП. В серии наблюдений Prieto с соавт. (2001) этот интервал составлял до 24 мес., а у Castells L. с соавт. (2002) – до 48 мес. [4, 18]. Такой продолжительный инкубационный период свидетельствует о возможности под влиянием иммуносупрессивной терапии поздней манифестации инфекции, полученной реципиентом в очень малом количестве. С практической точки зрения мы вправе ждать в нашей группе больных новых случаев проявления инфекции HBV.

Клиническое течение инфекции HBV трансплантата *de novo* в нашей группе больных было бессимптомным в 8 случаях (73%), проявлялось желтушной формой острого гепатита в 2 других случаях, и у одного пациента развился хронический гепатит с формированием цирроза трансплантата. Нам представляется оправданным назначение аналогов нуклеозидов для быстрого снижения вирусемии. На протяжении длительного времени единственным доступным в России препаратом этой группы являлся ламивудин. Douglas с соавт. (1997) связывает тяжелое поражение печени с высокой вирусемией [10]. У нашего пациента инфекция приобрела хронический характер, первоначально уровень вирусемии был ниже, чем у остальных больных, однако в процессе лечения ламивудином, оказавшегося неэффективным, уровень вирусемии увеличился до 10^{10} копий/мл. Корреляция между уровнем вирусемии и тяжестью поражения органа свойственна инфекциям, обладающим непосредственным цитопатическим действием. Возможно, у больных на фоне иммуносупрессии вирус гепатита В начинает реализовывать цитопатическое действие, которое не свойственно ему при инфицировании иммунокомпетентных лиц.

Различия в оценке тяжести клинических проявлений инфекции HBV трансплантата печени *de novo* разными исследовательскими коллективами, подробно описанные нами выше, могут быть связаны с различиями в сроках выявления инфекции и начала терапии. При естественном течении острой инфекции HBV у нетрансплантированных пациентов период от момента заражения до появления клинических проявлений болезни (инкубация) составляет от 1,5 до 6 мес. Использование АН для лечения острой инфекции HBV в настоящее время рекомендовано только в группе больных, у которых гепатит В протекает особенно тяжело [11]. Уменьшение вирусемии под влиянием АН помогает предотвратить заражение новых гепатоцитов и развитие печеночной недостаточности, связанной с гибелью значительной части паренхимы печени. Редкость выявления ин-

фекции HBV в инкубационном периоде затрудняет исследования возможности применения АН на этой стадии болезни. Можно спекулятивно предположить, что клинические проявления инфекции HBV в этом случае будут менее выраженными.

При наблюдении за больными, перенесшими ТП, имеется возможность регулярно исследовать сывороточные маркеры HBV, что позволяет начать терапию на самых ранних стадиях инфекции HBV *de novo*. В обоих наших случаях желтушной формы острого гепатита В *de novo* HBsAg был обнаружен только после появления первых признаков дисфункции трансплантата. Больной, у которого после ТП развился хронический гепатит и цирроз трансплантата в исходе *de novo* инфекции HBV, наблюдался с момента операции более тщательно. Ему проводилось ежемесячное определение всех маркеров HBV- и ДНК-вируса в крови. Неудача лечения, по-видимому, связана с первичной устойчивостью вируса к ламивудину. Других АН, разрешенных к применению в России для лечения инфекции HBV, в 2002–2003 гг. не было. В остальных наших наблюдениях сывороточные маркеры инфекции HBV *de novo* были выявлены раньше, чем развились клинические проявления болезни. Лечение аналогами нуклеозидов (в 7 из 8 случаев – ламивудином) позволило предотвратить развитие дисфункции трансплантата и/или хронизацию инфекции. Ни в одном из наших наблюдений мы не наблюдали появления вторичной лекарственной резистентности. Таким образом, факт развития инфекции HBV *de novo* не повлиял существенно на прогноз и качество жизни этих пациентов. Более того, у половины из них в условиях стандартной иммуносупрессии произошла сероконверсия с появлением анти-HBs.

Стратегия предотвращения развития клинических проявлений инфекции за счет начала ее лечения на доклинической стадии активно используется трансплантологами как альтернатива противовирусной профилактике для предотвращения развития клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции (CMV) и получила название упреждающей (preemptive) терапии. Она предполагает еженедельное исследование ДНК CMV в крови реципиентов и назначение противовирусной терапии немедленно после первого положительного теста [19].

У инфекций HBV *de novo* и CMV, развивающихся после ТП, много общего. Обе инфекции повсеместно распространены, и значительная часть взрослого населения сталкивалась с ними. Острая фаза обеих инфекций часто протекает латентно, но полная эрадикация из организма хозяина не происходит: вирусы длительно сохраняются внутриклеточно, не вызывая проявлений болезни. Под влиянием иммуносупрессивной терапии происходит ре-

активация латентной инфекции, безразлично – донора или реципиента.

Как уже упоминалось выше, для предотвращения развития клинических проявлений инфекции CMV предложены две альтернативные стратегии: противовирусная профилактика, при которой противовирусные препараты назначаются всем реципиентам, не имеющим признаков перенесенной инфекции CMV, или упреждающая (preemptive) терапия, при которой проводится частое исследование крови на ДНК CMV, и при появлении последней назначаются противовирусные препараты.

По нашему мнению, аналогичная стратегия может быть применена для предотвращения развития клинических проявлений инфекции HBV трансплантата *de novo*. Более медленное, чем в случае инфекции CMV, развитие клинических проявлений инфекции HBV *de novo* позволяет проводить тестирование сыворотки крови реципиентов реже. Кроме того, скринирующим тестом для своевременного выявления инфекции HBV *de novo* будет являться не дорогостоящая полимеразная цепная реакция (как в случае CMV), а значительно более дешевый иммуноферментный анализ. Мы предлагаем у всех реципиентов, у которых до ТП отсутствовали анти-HBs, исследовать HBsAg 1 раз в месяц, начиная с 3-го мес. после ТП, на протяжении последующих 15 мес. Группу повышенного риска в плане возможного развития инфекции HBV *de novo* составляют реципиенты, у которых вскоре после ТП появляются анти-HBs. Таким больным может оказаться целесообразным более частое (1 раз в 2 нед.) исследование HBsAg.

Присутствие защитных антител (анти-HBs) в концентрации не ниже 100 мМЕ/мл может в значительной части случаев предотвратить развитие инфекции HBV трансплантата печени *de novo*. В трех наших наблюдениях HBsAg появлялся вскоре после исчезновения анти-HBs. Теоретически наличие анти-HBs может быть обеспечено двумя путями: активной иммунизацией больных или пассивной иммунопрофилактикой специфическим HB-иммуноглобулином. Ранее мы показали относительно низкую эффективность активной иммунизации реципиентов трансплантата печени и больных, находящихся в листе ожидания. Мы показали также, что даже в случае успешной вакцинации больных циррозом печени защитные антитела быстро утрачиваются в первые месяцы после ТП [1]. В связи с высокой стоимостью специфического HB-иммуноглобулина, неопределенной длительностью его использования мы не изучали его эффективность в данной группе больных. Преимущества и недостатки профилактики и упреждающей терапии инфекции HBV трансплантата *de novo* мы обобщили в табл. 1.

Таблица 1

Преимущества и недостатки стратегий предотвращения гепатита В трансплантата *de novo*

Стратегия	Преимущества	Недостатки
Активная иммунизация	Низкая стоимость, безопасность	Низкая эффективность, нестойкий иммунитет
Пассивная иммунопрофилактика	Высокая эффективность	Пожизненное парентеральное введение препарата, высокая стоимость, риск серьезных нежелательных явлений
Профилактика аналогами нуклеоз(т)идов	Низкая стоимость (ЛАМ)	Неопределенная длительность, появление устойчивых штаммов HBV с непредсказуемым течением последующего гепатита (ЛАМ), высокая стоимость (ЭНТ, АДФ, ТНФ), неизбирательность назначения
Упреждающая (preemptive) терапия	Низкая стоимость, ограниченная продолжительность, избирательность назначения	Потенциальный риск развития гепатита при несвоевременном начале лечения

Стратегии предотвращения гепатита В трансплантата *de novo*

- Профилактика инфекции HBV *de novo*
 - Иммунопрофилактика:
 - активная (вакцинация);
 - пассивная (специфический HB-Ig).
 - Аналоги нуклеоз(т)идов.
 - Сочетание иммунопрофилактики и аналогов нуклеоз(т)идов.
- Упреждающая (preemptive) терапия инфекции HBV *de novo*.

Применение АН у всех наших больных с возвратной инфекцией HBV позволяло эффективно контролировать репликацию HBV и не давало возможности развиться клинически значимой дисфункции трансплантата, несмотря на персистенцию HBsAg. Исчезновение HBsAg с одновременным прекращением репликации обоих вирусов наблюдалось нами при лечении возвратной сочетанной инфекции HBV/HDV интерфероном и ламивудином. Это наблюдение позволяет обсуждать возобновление использования современных препаратов интерферона в клинической практике для лечения возвратной инфекции HBV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение инфекции HBV после ОТП в последнее десятилетие стало значительно более мягким, а прогноз ее – более благоприятным, чем в 90-е годы прошлого века. Серьезная дисфункция трансплантата обычно возникает только в отсутствие приема АН.

Особенности течения возвратной и *de novo* инфекции HBV после ТП обуславливают различные подходы к их профилактике и лечению. Поскольку возвратная инфекция HBV протекает как *первично хроническая*, профилактика ее развития должна быть направлена на предотвращение зараже-

ния трансплантата. Этой цели возможно достичь за счет связывания циркулирующего HBsAg специфическим HB-Ig. Использование HB-Ig ограничено его высокой стоимостью, белковой природой и необходимостью длительного (пожизненного?) применения. Если заражение донорской печени все же наступило, *основной задачей лечения хронического гепатита В трансплантата является замедление его прогрессирования*. Применение АН в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией HBV, но сероконверсия в анти-HBs не происходит, что позволяет оправдать использование препаратов пегилированного интерферона у больных с возвратной инфекцией HBV.

Инфекция HBV трансплантата *de novo* у большинства (91%) больных протекает циклически и в течение двух лет завершается клиренсом HBsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-HBs. Хронический гепатит В в исходе инфекции HBV *de novo* наблюдался нами только у одного из 11 пациентов. Хронизация инфекции HBV *de novo* может быть обусловлена иммуносупрессией, сверхвысокой вирусемией, а также первичной резистентностью HBV к АН. Поскольку трансплантат в этом случае сам является источником инфекции HBV, *основной целью профилактических и лечебных мероприятий является предотвращение развития тяжелых форм ДТ*. В этой ситуации *оптимальной стратегией ведения таких пациентов*, по нашему мнению, является *упреждающая терапия*, а препаратами выбора – аналоги нуклеоз(т)идов.

Лечение АН привело к снижению вирусемии более чем в 10 000 раз в течение первого года лечения у 9 из 11 пациентов (81,8%), сероконверсии в анти-HBe у 6 (75%) из 8 пациентов (HBeAg+), исчезновению HBsAg у 7 из 11 пациентов (63,6%), сероконверсии в анти-HBs у 5 из 11 пациентов (45,5%). Авиремия была получена при длительном лечении АН у 9 из 10 доживших больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А. и др. Вакцинация против HBV больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени // Инфекционные болезни. 2010. Vol. 8 (4). P. 45–49.
2. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of *de novo* HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12 (13). P. 2070–2074.
3. Cahlin C., Olausson M., and Friman S. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // Transplant Proc. 2001. Vol. 33 (4). P. 2467–2468.
4. Castells L., Vargas V., Rodriguez F. et al. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // Liver Transpl. 2002. Vol. 8 (10). P. 892–900.
5. Chazouilleres O., Mamish D., Kim M. et al. «Occult» hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients // Lancet. 1994. Vol. 343 (8890). P. 142–146.
6. Crespo J., Fabrega E., Casafont F. et al. Severe clinical course of *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation // Liver Transpl Surg. 1999. Vol. 5 (3). P. 175–183.
7. Demetris A.J., Todo S., Van Thiel D.H. et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations // Am. J. Pathol. 1990. Vol. 137 (3). P. 667–676.
8. Donatiggio D., Roggen F., De Reyck C. et al. Use of anti-HBc positive allografts in adult liver transplantation: toward a safer way to expand the donor pool // Transpl. Int. 2006. Vol. 19 (1). P. 38–43.
9. Douglas D.D., Rakela J., Taswell H. et al. Transmission of hepatitis B virus infection from orthotopic donor livers [abstract] // Hepatology. 1992. Vol. 16 (Suppl). P. 49A.
10. Douglas D.D., Rakela J., Wright T.L. et al. The clinical course of transplantation-associated *de novo* hepatitis B infection in the liver transplant recipient // Liver Transpl. Surg. 1997. Vol. 3 (2). P. 105–111.
11. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. 2009. Vol. 50 (2). P. 227–242.
12. Fabia R., Levy M.F., Crippin J. et al. *De novo* hepatitis B infection after liver transplantation: source of disease, incidence, and impact // Liver Transpl. Surg. 1998. Vol. 4 (2). P. 119–127.
13. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S. et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15 (20). P. 2489–2499.
14. Jiang L. and Yan L.N. Current therapeutic strategies for recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16 (20). P. 2468–2475.
15. Kim K.K., Kim K.H., Hwang S. et al. Therapeutic effect of adefovir dipivoxil on recurrent or *de novo* infection of hepatitis B virus after liver transplantation: a preliminary report // Korean J. Gastroenterol. 2005. Vol. 45 (3). P. 174–180.
16. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // Hepatology. 2000. Vol. 31 (2). P. 488–495.
17. Perrillo R., Rakela J., Dienstag J. et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Lamivudine Transplant Group // Hepatology. 1999. Vol. 29 (5). P. 1581–1586.
18. Prieto M., Gomez M.D., Berenguer M. et al. *De novo* hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population // Liver Transpl. 2001. Vol. 7 (1). P. 51–58.
19. Razonable R.R. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14 (31). P. 4849–4860.
20. Roche B., Samuel D., Gigou M. et al. *De novo* and apparent *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // J. Hepatol. 1997. Vol. 26 (3). P. 517–526.
21. Roque-Afonso A.M., Feray C., Samuel D. et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors // Gut. 2002. Vol. 50 (1). P. 95–99.
22. Segovia R., Sanchez-Fueyo A., Rimola A. et al. Evidence of serious graft damage induced by *de novo* hepatitis B virus infection after liver transplantation // Liver Transpl. 2001. Vol. 7 (2). P. 106–112.
23. Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent *de novo* hepatitis B infection // J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 2009. Vol. 48 (2). P. 203–208.
24. Takemura N., Sugawara Y., Tamura S. et al. Liver transplantation using hepatitis B core antibody-positive grafts: review and university of Tokyo experience // Dig Dis Sci. 2007. Vol. 52 (10). P. 2472–2477.
25. Toniutto P., Fumo E., Caldato M. et al. Favourable outcome of adefovir-dipivoxil treatment in acute *de novo* hepatitis B after liver transplantation // Transplantation. 2004. Vol. 77 (3). P. 472–473.
26. Uemoto S., Sugiyama K., Marusawa H. et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants // Transplantation. 1998. Vol. 65 (4). P. 494–499.
27. Umeda M., Marusawa H., Ueda M. et al. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for *de novo* hepatitis B virus reactivation after liver transplantation // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6 (11). P. 2680–2685.
28. 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 (2). P. 230–234.
29. Yilmaz N., Shiffman M.L., Todd Stravitz R. et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years // Liver Int. 2008. Vol. 28 (1). P. 72–78.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН ПЛАЗМЫ А (PAPP-A) ПРИ ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

*Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В.,
Миронков Б.Л., Бугров А.В.*

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

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) является наиболее частым осложнением и причиной смерти пациентов, проживших более года после трансплантации сердца (ТС). Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A) – цинк-содержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста и участвующая в патогенезе атеросклероза и в повреждении сосудов пересаженного сердца. Цель исследования – определение связи уровня PAPP-A с развитием васкулопатии у реципиентов сердца и распространенностью поражения коронарного русла трансплантата. Обследовано 37 реципиентов сердца в отдаленные сроки после ТС. БКАПС была диагностирована у 23 реципиентов сердца. Результаты исследования показали, что уровень PAPP-A выше у реципиентов с БКАПС, не коррелирует с продолжительностью времени, прошедшего после ТС, но связан со степенью распространенности поражения коронарного русла трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация сердца, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, ассоциированный с беременностью протеин плазмы А.

PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A (PAPP-A) IN CARDIAC ALLOGRAFT VASCULOPATHY

*Shevchenko O.P., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.Y., Chestukhin V.V.,
Mironkov B.L., Bugrov A.V.*

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

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) remains to be one of the most serious complications after heart transplantation (HTx) and a main cause of death in patients survived the first year after transplantation. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), a potentially proatherosclerotic zinc binding metalloproteinase, has been shown to be elevated in ischemic heart disease patients and heart transplant recipient. The aim of the study was to evaluate the relationship between PAPP-A plasma levels and the extent of coronary lesions in heart transplant recipients. The study included 37 heart transplant recipients. CAV was diagnosed in 23 recipients. Our results showed that PAPP-A plasma levels were higher in recipients with CAV, did not correlate with the duration of time after HTx but were associated with the extent of coronary lesion.

Key words: heart transplantation, cardiac allograft vasculopathy, pregnancy-associated plasma protein A

Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС), или васкулопатия трансплантата, является наиболее частой причиной ретрансплантации сердца и смерти пациентов, проживших более года после операции. Васкулопатия пересаженного сердца диагностируется у 30–50% па-

циентов в течение первых 5 лет после трансплантации [15, 16]. По результатам анализа летальности пациентов, выписанных из клиники ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ (ФНЦТИО) по-

Статья поступила в редакцию 28.03.11 г.

Контакты: Орлова Ольга Владимировна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии.

Тел. 8-916-935-15-16, **e-mail:** orlovaolgav@mail.ru

сле ТС, около 50% реципиентов погибает в результате БКАПС [1].

Понимание патогенеза васкулопатии значительно прогрессировало за последние 10 лет, хотя точные патофизиологические механизмы, вовлеченные в повреждение коронарных артерий трансплантата сердца, до конца не ясны.

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (РАРР-А) – цинксодержащая металлопротеиназа, активирующая инсулиноподобный фактор роста. Источниками РАРР-А являются макрофаги, фибробласты, остеобласты, стромальные клетки костного мозга и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Недавно стало известно, что РАРР-А в избытке продуцируется клетками атеросклеротической бляшки, особенно нестабильной [9].

Прогностическое значение уровней РАРР-А в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта) показано не только у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [5–7, 11], но и у реципиентов солидных органов. Так, повышенные уровни РАРР-А у реципиентов почки, определяемые до трансплантации, предсказывали риск развития ИБС и хронической нефропатии трансплантата в течение ближайших 3 лет после операции [8, 13]. Нами показано прогностическое значение РАРР-А у пациентов в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, ожидающих трансплантацию сердца, в отношении раннего, в течение первых 3 лет после трансплантации, развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [3].

Целью настоящего исследования явилось определение связи уровня РАРР-А с развитием и распространенностью болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 реципиентов в отдаленные сроки (1–17 лет) после ТС, в возрасте от 18 до 64 лет ($49,5 \pm 10,5$), 32 мужчины и 5 женщин. У 20 реципиентов причиной сердечной недостаточности до ТС была дилатационная кардиомиопатия, у 17 пациентов – ишемическая болезнь сердца. У 23 реципиентов при ангиографическом исследовании были выявлены признаки БКАПС, у 14 больных признаков БКАПС выявлено не было.

Все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, микофенолата мофетил и циклоспорин А (или такролимус).

В исследование не включались пациенты с наличием двух или более клинико-лабораторных признаков воспаления (повышенное, более 5 мг/л со-

держание С-реактивного белка, СРБ, лейкоцитоз или палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, субфебрильная или фебрильная температура тела, наличие других клинических проявлений или позитивных данных бактериологического исследования), реципиенты с морфологическими признаками острого клеточного отторжения более 1R (или более 1В степени по шкале Стенфордского центра, 1990 г.), иммуногистохимическими признаками гуморального отторжения трансплантированного сердца.

Взятие крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, проводимым в специализированных отделениях и лабораториях ФНЦТИО и включающим термометрию, вирусологическое, бактериологическое исследование, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение кислотно-щелочного равновесия, измерение концентрации циклоспорина А или такролимуса (в клинико-диагностической лаборатории, зав. – Н.П. Шмерко). Всем реципиентам сердца проводили морфологическое (в лаборатории клинической патологии, зав. – проф. И.М. Ильинский) и иммуногистохимическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, под рук. проф. Л.В. Белецкой) исследования эндомикардиального биоптата, электро-, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования.

У всех пациентов методом иммуноферментного анализа измеряли уровни в плазме крови РАРР-А (Active PAPP-A ELISA DSLABS, США), неоптерина – НП (IBL, Германия), интерлейкина-6 – ИЛ-6, растворимой формы лиганда CD40 – sCD40L (Bender MedSystems, Австрия), плацентарного фактора роста – PIGF (R&D SYSTEMS, США), гомоцистеина – ГЦ (Axis-Shield, Германия-Норвегия), IgG-антител к кардиолипину – АКЛ («Лаборатория диагностических систем», Россия). Высококчувствительное определение концентрации СРБ (hsСРБ) проводили методом иммунотурбидиметрии (Aptec Diagnostics nv, Бельгия).

Анализ данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. В качестве уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень РАРР-А у реципиентов сердца составил $11,9 \pm 1,7$ мМЕ/л ($n = 59$). Медиана распределения уровня РАРР-А у всех обследованных па-

циентов составила 11 мМЕ/л. Уровень PAPP-A был достоверно выше у реципиентов с БКАПС (15,7 ± 1,7 мМЕ/л, n = 36, p < 0,05), чем у реципиентов без таковой (9,6 ± 1,6 мМЕ/л, n = 23).

Среди 23 реципиентов с БКАПС у 13 больных были выявлено множественное (2 и более сосуда) поражение коронарных артерий трансплантата сердца, у 10 больных при ангиографическом исследовании было выявлено поражение только одного сосуда. Уровень PAPP-A был достоверно выше у реципиентов с множественным поражением коронарных артерий (17,5 ± 1,6 мМЕ/л, n = 24, p < 0,05), чем у реципиентов с поражением одного сосуда (12,6 ± 1,8 мМЕ/л, n = 12). Различия в уровнях PAPP-A у реципиентов без БКАПС и реципиентов с выявленным стенозом только одного сосуда не достигли статистической значимости и носили характер тенденции (p = 0,065) (рис. 1).

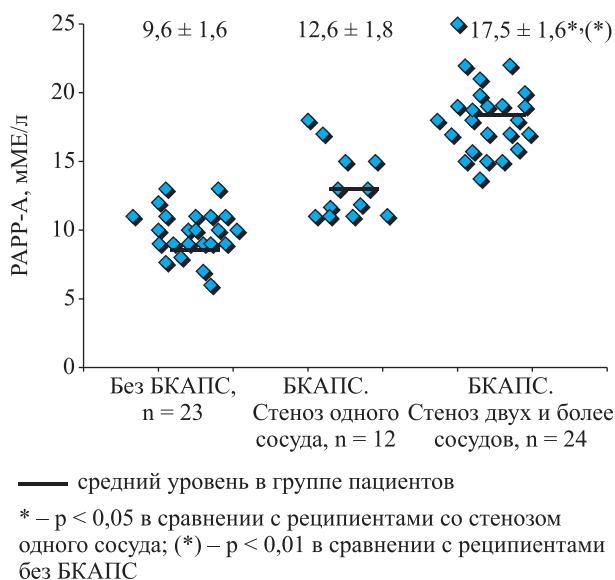


Рис. 1. Уровни PAPP-A у реципиентов с БКАПС и без таковой

Сроки наблюдения после ТС не различались у пациентов с множественным поражением коронарных артерий трансплантата сердца, поражением только одного сосуда и у пациентов без БКАПС и составили 6,0 ± 2,0; 5,5 ± 1,7 и 5,8 ± 3,0 года после ТС соответственно.

Уровень PAPP-A не коррелировал со временем, прошедшим после ТС (r = 0,087, p < 0,066), не был связан с полом, возрастом, не различался у реципиентов с диагнозом до ТС «дилатационная кардиомиопатия» (13,8 ± 3,2 мМЕ/мл) или ИБС (14,2 ± 2,9 мМЕ/мл). Кроме того, уровень PAPP-A не коррелировал с уровнями в плазме крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, с концентрацией таких провоспалительных и

проатерогенных маркеров, как неоптерин, гомоцистеин, АКЛ, sCD40L (табл.).

Таблица

Связь уровня PAPP-A в плазме крови реципиентов сердца с клиническими данными и концентрацией провоспалительных и проатерогенных маркеров

Параметр	Значение r	Значение p
Пол (муж./жен.)	0,089	0,52
Возраст, лет	0,132	0,67
Диагноз до ТС (ДКМП/ИБС)	0,117	0,28
Общий холестерин (Хс), ммоль/л	0,148	0,68
Хс ЛПВП, ммоль/л	0,156	0,52
Хс ЛПНП, ммоль/л	0,191	0,54
Триглицериды, ммоль/л	0,115	0,79
hsCRP, мг/л	0,35	0,035
Неоптерин, нмоль/л	0,15	0,070
Интерлейкин-6, пг/мл	0,14	0,15
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,30	0,7
Антитела к кардиолипину, МЕ/мл	0,31	0,075
sCD40L, нг/мл	0,25	0,065
PIGF, пг/мл	0,55	0,0087

Однако была выявлена связь средней силы уровня PAPP-A с концентрацией hsCRP (r = 0,35, p < 0,05) (рис. 2) и плацентарного фактора роста, PIGF (r = 0,55, p < 0,01) в плазме крови (рис. 3).

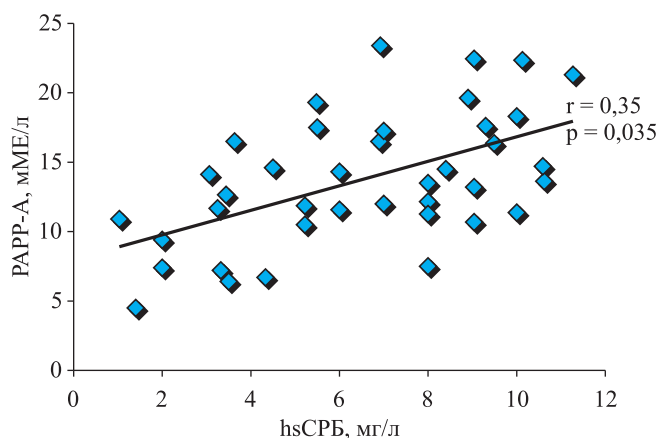


Рис. 2. Корреляция уровня PAPP-A с концентрацией hsCRP в плазме крови реципиентов сердца

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни пациентки Ж., 20 лет, длительное время страдавшей ДКМП. Пациентке была выполнена ТС от донора женского пола

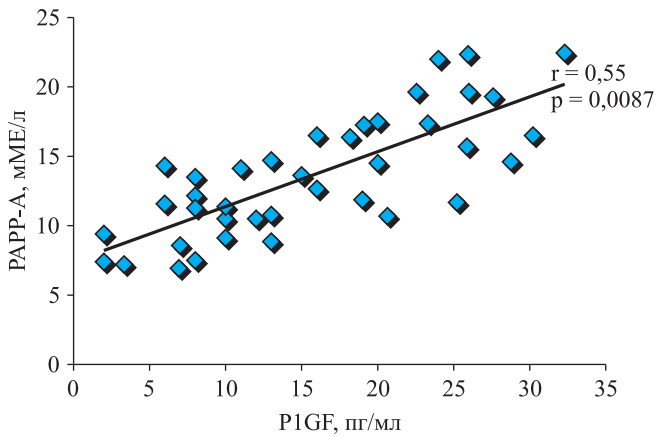


Рис. 3. Корреляция уровня PAPP-A с концентрацией PIGF в плазме крови реципиентов сердца

37 лет. Совместима с донором сердца по одному антигену локуса HLA-A.

Уровни PAPP-A после ТС были умеренно повышены и составили 12, 11 и 15 мМЕ/л. Следует отметить отсутствие клинико-лабораторных признаков воспаления и выраженных морфологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата в периоды оценки уровней PAPP-A. До выявления БКАПС уровень hsCRP составил 2,6; 2,0; 1,6 мг/л; гомоцистеина – 11, 6,5 и 14,5 мкмоль/л. В течение первых трех лет после трансплантации сердца больная перенесла один умеренный эпизод острого клеточного отторжения, не было отмечено признаков артериальной гипертензии, а показатели липидного обмена не превышали рекомендованных значений (Хс общий – 4,56 ммоль/л, Хс ЛПНП – 1,89 ммоль/л, Хс ЛПВП – 2,25 ммоль/л, триглицериды – 0,92 ммоль/л, индекс атерогенности – 1,03).

На коронарограмме, выполненной на 35-м мес. после ТС, был выявлен стеноз 3-й степени в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви, потребовавший выполнения ангиопластики со стентированием коронарных артерий трансплантационного сердца (рис. 4).

Представленный клинический пример наглядно демонстрирует развитие на третьем году после трансплантации болезни коронарных артерий пересаженного сердца с поражением одного сосуда у молодой пациентки с умеренно повышенными уровнями PAPP-A при отсутствии воспаления, гипергомоцистеинемии и ряда других известных факторов риска (изменений липидного обмена, артериальной гипертензии, степени гистосовместимости по антигенам HLA).

В качестве другого клинического примера приводим выписку из истории болезни пациента Т., 1976 г. р., с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 02.02.2000 г. НК 0. Артериальная гипертензия

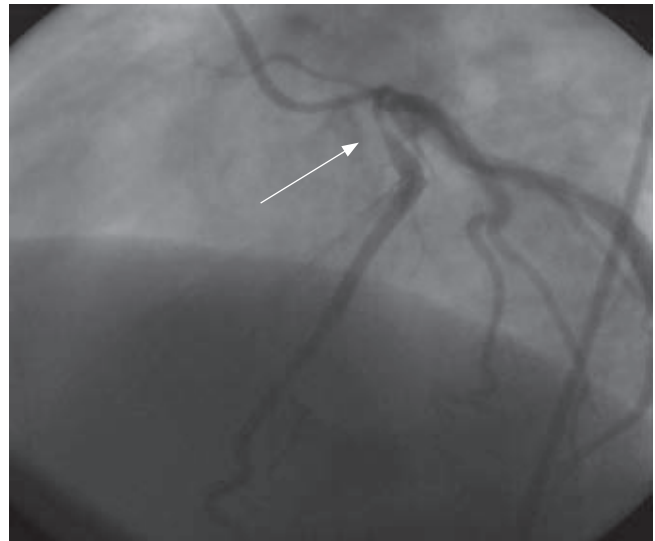


Рис. 4. Коронарограмма пациентки Ж., 20 лет. 35 месяцев после ТС. Стеноз 3-й степени в проксимальной трети передней межжелудочковой ветви

1-й ст. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

Пациенту была выполнена ТС от донора мужского пола 55 лет, не совместимого ни по одному из антигенов HLA. На протяжении всего периода наблюдения за пациентом после ТС (8 лет) уровни PAPP-A были повышенными (18, 16 и 24 мМЕ/л), при этом отсутствовали клинико-лабораторные признаки воспаления. За период наблюдения умеренных и тяжелых эпизодов острого клеточного отторжения отмечено не было. Концентрация hsCRP во всех случаях не превышала 5 мг/л, уровни гомоцистеина составили 7, 5 и 5,5 мкмоль/л. Морфологические признаки острого клеточного отторжения трансплантационного сердца во всех случаях не превышали IВ-степени, иммуногистохимические признаки гуморального отторжения трансплантационного сердца – не более 2 баллов.

Через 12 мес. после ТС на контрольной коронарограмме у пациента были выявлены стенотические поражения передней межжелудочковой ветви (стеноз 3-й степени в проксимальной трети) и правой коронарной артерии (2 последовательных стеноза 3-й степени в проксимальной трети), потребовавшие выполнения ангиопластики. Через 4 мес. после процедуры (16 мес. после ТС) в связи с рестенозом в передней межжелудочковой ветви выполнено стентирование. Спустя 3 мес. после ангиопластики со стентированием (19 мес. после ТС) у пациента выявлен рестеноз в области стента в передней межжелудочковой ветви, потребовавший повторной ангиопластики. Рестенозы в этой области возникали повторно: через 25 и 32 мес. после ТС.

У описанного пациента БКАПС была диагностирована уже к концу первого года после ТС при отсут-

ствии таких факторов риска, как возраст (1976 г. р.), атеросклероз (до ТС пациент страдал ДКМП), сопутствующие заболевания, частые и тяжелые кризы острого отторжения трансплантата, цитомегаловирусная инфекция, вялотекущее воспаление в стенке сосудов, гипергомоцистеинемия. Уровни PAPP-A выше медианы распределения, напротив, выявлялись на протяжении всего периода наблюдения после ТС. Допустимо предположить, что в отсутствие других значимых факторов риска быстрому развитию БКАПС, а также неоднократным рестенозам после ангиопластики и тромбозам в области имплантации стента у этого пациента способствовали процессы эндогенной деструкции тканей и связанные с ней активация эндотелия и повышение его прокоагулянтной активности.

В другом случае рассмотрен пациент С., 1947 г. р., с диагнозом ДКМП. Состояние после ТС от 20.02.2001 г. Артериальная гипертензия 1-й ст. Пациенту была выполнена ТС от донора мужского пола 43 лет, совместимого с реципиентом по одному антигену локуса HLA-B. Уровни PAPP-A у данного пациента после трансплантации сердца определяли 3 раза. Всякий раз при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспаления и выраженных морфологических и иммуногистохимических признаков острого отторжения трансплантата уровни PAPP-A были ниже медианы распределения: 8, 10 и 9 мМЕ/л через 1 год, 3 и 5 лет после ТС соответственно. Уровни hsCRP составили 5,0, 4,0 и 5,0 мг/л. Морфологические признаки острого клеточного отторжения трансплантационного сердца во всех случаях не превышали степени 1В. На серии контрольных коронарограмм стенотического поражения коронарных артерий отмечено не было.

Таким образом, у данного пациента с уровнями PAPP-A, не превышающими медианы распределения, на протяжении всего последующего 5-летнего периода наблюдения БКАПС выявлено не было.

При оценке диагностического значения PAPP-A при развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца за нижнюю границу уровня PAPP-A, при которой развитие БКАПС маловероятно, была принята медиана распределения – 11 мМЕ/л. Анализ показал, что чувствительность определения PAPP-A для диагностики БКАПС составила 100%, т. е. у всех реципиентов сердца с васкулопатией трансплантата уровень PAPP-A был выше 11 мМЕ/л. Специфичность PAPP-A составила 89%. Это означает, что у 89% реципиентов без БКАПС уровень PAPP-A не превышал 11 мМЕ/л. Диагностическая значимость положительных результатов составила 81%, т. е. в 81% образцов крови пациентов с БКАПС уровень PAPP-A превышал 11 мМЕ/л. Диагностическая значимость отрицательных ре-

зультатов составила 100%, т. е. в 100% случаев уровни PAPP-A ниже 11 мМЕ/л были обнаружены у пациентов без БКАПС.

По результатам проведенных ранее исследований были получены данные о том, что уровень PAPP-A у больных ИБС достоверно выше, чем у здоровых лиц. У больных острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) концентрации PAPP-A были выше, чем у больных стабильной стенокардией напряжения [2, 4]. Средний уровень PAPP-A у обследованных нами реципиентов сердца ($11,9 \pm 1,7$ мМЕ/л) был повышен в той же степени, что и у больных ИБС, и был связан с развитием васкулопатии трансплантата: уровень PAPP-A был достоверно выше у реципиентов с БКАПС, чем у пациентов без таковой.

В исследованиях, проведенных Cosin-Sales J. с соавт., показано, что уровень PAPP-A прямо связан с количеством пораженных артерий у больных ИБС и достоверно выше у пациентов с выявленными стенозами в двух и более артериях, чем у пациентов с поражением только одной артерии. Кроме того, по данным этих же авторов, уровень PAPP-A коррелировал с концентрацией СРБ в плазме крови [10]. У реципиентов сердца нами получены аналогичные результаты. Уровень PAPP-A был достоверно выше у реципиентов с поражением двух и более коронарных артерий трансплантата, чем у реципиентов с выявленным при ангиографическом исследовании стенозом только одного сосуда. В настоящем исследовании мы не выявили связи уровня PAPP-A с полом, возрастом реципиентов, этиологией сердечной недостаточности до ТС, уровнями липидов, концентрацией в плазме крови провоспалительных и проатерогенных маркеров, таких как гомоцистеин, антитела к кардиолипину, неоптерин, интерлейкин-6. Однако нами была выявлена связь уровня PAPP-A с концентрациями СРБ, и кроме того, с уровнем PIGF в плазме крови реципиентов сердца. Показано, что PIGF оказывает прямое действие на моноциты/макрофаги, активируя их посредством рецепторов VEGFR-1, что приводит к активации моноцитарной/макрофагальной PI3 киназы и увеличению выброса провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ, в том числе PAPP-A, увеличению синтеза белков острой фазы воспаления, в том числе СРБ [14]. Этими данными можно объяснить выявленную нами корреляцию уровня PAPP-A с концентрациями СРБ и PIGF в плазме крови реципиентов сердца, а также связь уровня PAPP-A с распространенностью поражения коронарного русла трансплантата.

Известно, что частота выявления БКАПС увеличивается с течением времени, прошедшего после ТС. В настоящей работе мы обнаружили прямую связь между уровнем PAPP-A в плазме крови и сте-

пенью распространенности поражения коронарных артерий трансплантата, вне зависимости от времени, прошедшего после ТС. Время, прошедшее после ТС, не различалось у пациентов с множественным поражением коронарных артерий трансплантата сердца, поражением только одного сосуда и у пациентов без БКАПС.

Полученные данные и приведенные в настоящем исследовании клинические примеры позволяют сделать заключение о том, что увеличение уровня PAPP-A у реципиентов сердца, вне зависимости от времени, прошедшего после ТС, может отражать степень распространенности БКАПС и являться своего рода интегральным показателем выраженности поражения коронарных артерий трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца* / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 160 с.
2. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кочетова Е.В., Орлова О.В. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы – новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 4. С. 110–116.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. № 5. С. 23–28.
4. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кунцевич Н.В. и др. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы PAPP-A и уровни маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца // Вестник РГМУ. 2010. № 1. С. 34–40.
5. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T. et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1022–1029.
6. Beaudeux J.L., Burc L., Imbert-Bismit F. et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. e7–e10.
7. Ceska R., Stulc T., Malbohan I., Fialova L. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to // Atherosclerosis. 2003. Vol. 166. P. 195–196.
8. Coskun A., Duran S., Apaydin S. et al. Pregnancy-associated plasma protein A: evaluation of a new biomarker in renal transplant patients // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (10). P. 3072–3076.
9. Cosin-Sales J., Christiansen M., Kaminski P. et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1724–1728.
10. Cosin-Sales J., Kaski J.C., Christiansen M. et al. Relationship among pregnancy associated plasma protein – A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris // European Heart Journal. 2005. Vol. 26. P. 2093–2098.
11. Crea F., Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? // European Heart Journal. 2005. Vol. 26. P. 2075–2076.
12. Johnson M.R., Meyer K.H., Haft J. et al. Heart transplantation in the United States, 1999–2008 // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (4 part 2). P. 1035–1046.
13. Lauzurica R., Pastor C., Bayes B. et al. Pretransplant pregnancy-associated plasma protein A as a predictor of chronic allograft nephropathy and posttransplant cardiovascular events // Transplantation. 2005. Vol. 80. P. 1441–1446.
14. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor // Blood. 2003. Vol. 102. P. 1515.
15. 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. 769–781.
16. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. P. 187–193.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

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

Основываясь на собственном опыте, авторы считали необходимым изучить особенности эмоциональных нарушений, что позволит понять механизм психической адаптации к болезни у больных до и после ОТП. В сравнительное исследование структуры эмоциональных расстройств у больных, составляющих самые многочисленные группы пациентов до и после трансплантации печени (ВГ и АИЗП), включено 129 человек, из них 75 – до ОТП при внесении в лист ожидания и 54 – через 22 ± 9 суток после ОТП.

Выявлены различия в структуре эмоциональных расстройств: у пациентов с АИЗП до ОТП и ВГ после ОТП ярко выражена невротоподобная симптоматика, сочетающаяся с тревожно-депрессивными переживаниями и ипохондрическими фиксациями, их отличает высокий уровень личностной тревожности. Для пациентов с АИЗП после ОТП и ВГ до ОТП характерны умеренно выраженные невротоподобные расстройства астенического круга и невысокий уровень личностной и ситуативной тревоги.

Ключевые слова: трансплантация печени, эмоциональные нарушения, невротоподобные расстройства, личностная и ситуативная тревога и тревожность, вирусные гепатиты (ВГ), аутоиммунные заболевания печени (АИЗП).

COMPARATIVE STUDY OF EMOTIONAL DISORDERS STRUCTURE IN PATIENTS BEFORE AND AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Mikhaylichenko T.G., Gerasimova O.A., Zherebtsov F.K., Granov D.A.

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

Being based on a private experience, authors considered necessary to study features of emotional disorders that will allow understanding the mechanism of mental adaptation to disease at patients before and after OLT. In comparative research of structure of emotional frustration at the patients making the most numerous groups of patients before transplantation of a liver (viral hepatitis and autoimmune liver diseases), 129 persons, from them 75 before OLT are included at entering into a waiting list and 54 to through 22 ± 9 days after OLT.

Distinctions in structure of emotional frustration are revealed: at patients with autoimmune liver diseases before OLT and viral hepatitis after OLT the semiology combined with disturbing-depressive experiences and hypochondriac fixings is brightly expressed neurotic, them distinguishes high level of personal uneasiness. For patients with autoimmune liver diseases after OLT and viral hepatitis before OLT are characteristic moderately expressed neurotic frustration of an asthenia circle and low level of personal and situational anxiety.

Key words: transplantation of a liver; emotional frustration, personal uneasiness, disturbing-depressive experiences, viral hepatitis, autoimmune liver diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Проведенные ранее психологические исследования у больных до и после трансплантации печени [6–8], определили целесообразность сравнения эмоциональных расстройств в зависимости от вари-

анта патологии печени. Больные с циррозом печени вирусной этиологии (ВГ) и аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП) составляют самые многочисленные когорты больных в листах ожидания, и, соответственно, реципиентов трансплантата пе-

Статья поступила в редакцию 31.01.11 г.

Контакты: Герасимова Ольга Анатольевна, к. м. н., вед. научн. сотр. группы клинической трансплантологии РНЦРХТ.

Тел.: 8(812)596-90-96, моб. 8-981-814-89-86, **e-mail:** ren321@mail.ru

чени, поэтому именно эти группы больных стали предметом исследования.

При рассмотрении потенциального кандидата на трансплантацию, как правило, исключают ту психическую патологию, которая делает невозможной проведение операции (депрессия, шизофрения, психотические расстройства) [11–13]. Основываясь на собственном опыте [6, 8], авторы считают необходимым всестороннее изучение особенностей эмоциональных нарушений, которое позволит понять механизм психической адаптации к болезни у больных до и после ортотопической трансплантации печени (ОТП) и определить психотерапевтические мишени.

Особое внимание следует уделить изучению тревоги, которая, по современным представлениям, является эквивалентом субъективного переживания сигналов угрозы организму и личности, возникающих при нарушении личностно-средового взаимодействия [1]. Тревога и тревожность рассматриваются как многомерные и сложные по структуре психические феномены. Длительное психоэмоциональное напряжение при переживании тревоги может приводить к снижению мотивации к деятельности и трансформации тревожного состояния в депрессивное [1, 5], а депрессия, как известно, является противопоказанием к трансплантации печени.

Целью сравнительного исследования явилось изучение особенностей эмоциональных нарушений у больных АИЗП и ВГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследованы 129 человек, из них 75 – до ОТП и 54 – после ОТП. Распределение по группам представлено в табл. 1. В группу больных ВГ включили больных с вирусными гепатитами В и С. В группу больных АИЗП вошли больные с аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом печени и первичным склерозирующим холангитом. Исследования проводили на этапе наблюдения в листе ожидания и непосредственно перед выпиской больного из стационара с функционирующим трансплантатом печени в сроки 22 ± 9 сут после ОТП.

Применяли разработанные и адаптированные в лаборатории клинической психологии Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева психологические методики, в том числе их компьютерные варианты:

- **Опросник невротических расстройств симптоматический (ОНР-СИ)** [4, 9] для количественного определения степени выраженности невротических расстройств и содержательного описания жалоб.
- **Интегративный тест тревожности (ИТТ)** [2] содержит шкалы, описывающие личностную тревожность и ситуативную тревогу. Выраженные в станайнах шкальные значения позволяют определить преобладающие компоненты в переживании тревоги.
- **Определение самооценки депрессии по опроснику В. Зунга** для диагностики уровня депрессивных расстройств [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Жалобы астенического круга (утомляемость, раздражительность) и расстройства сна преобладают по частоте у пациентов до и после ОТП. Наибольший дискомфорт испытывают те пациенты, которые ожидают ОТП, особенно больные с АИЗП. Прогрессирование заболевания приводит не только к нарушению функций печени, но и к усугублению субъективных переживаний больными своего состояния. Больные отмечают не только раздражительность, но они фиксируются на этом состоянии, нередко даже не пытаются совладать с ним, объясняя свое поведение болезнью. Раздражительность часто связана с прогрессированием заболевания и теми физическими страданиями, которые испытывает пациент (нестерпимый кожный зуд, бессонница и т. д.). В то же время после ОТП выраженность дискомфорта, следовательно и жалоб, снижается. Проходит кожный зуд, восстанавливается сон и стабилизируется психо-эмоциональное состояние. До ОТП больные редко жалуются на боли, тогда как после операции эти жалобы закономерно доминируют (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных по гендерным и возрастным данным

Диагноз	До трансплантации печени		Средний возраст больных до ОТП	После трансплантации печени		Средний возраст больных после ОТП
	муж.	жен.		муж.	жен.	
АИЗП	5	50	$49,5 \pm 11,2$	1	24	$38,3 \pm 15,0$
ВГ	12	8	$42,5 \pm 9,1$	19	10	$38,7 \pm 11,8$
Всего	17	58		20	34	
			$p > 0,05$			$p > 0,05$

Таблица 2

Частота выявления основных жалоб у больных в исследуемых группах

Жалобы	Частота (%)			
	До ОТП		После ОТП	
	АИЗП	ВГ	АИЗП	ВГ
Повышенная утомляемость, вялость, слабость	95	80	100	100
Подавленное настроение, страхи, опасения	54	62	10	85
Раздражительность	75	64,5	35	30
Нарушения сна (чаще бессонница)	90	80	75	80
Снижение работоспособности	95	98	100	100
Кожный зуд	60	35	0	0
Выраженность болевых ощущений	35	28	91	90

Особенности структуры эмоциональных расстройств между группами пациентов до и после ОТП удалось выявить, проведя исследование, основанное на использовании указанных выше методик.

По методике ОНР-СИ высокий уровень невротоподобных расстройств наблюдался у пациентов с АИЗП до ОТП и у пациентов с ВГ после ОТП (табл. 3).

Таблица 3

Выраженность невротоподобных расстройств (общий показатель) у пациентов с АИЗП и ВГ до и после ОТП (в баллах)

	До ОТП	После ОТП
АИЗП	6,98 ± 0,04	5,5 ± 1,91
ВГ	5,45 ± 0,38	6,05 ± 1,35

Чем выше этот показатель, тем более эмоционально больные переживают свое актуальное состояние. Рассмотрение отдельных шкал позволило более детально оценить весь комплекс невротоподобных расстройств. Выраженность невротоподобных расстройств по шкалам у пациентов с АИЗП до и после ОТП (в баллах) представлена на рис. 1.

У больных с АИЗП до ОТП уровень выраженности невротоподобных состояний достоверно превышал показатели у пациентов с АИЗП в анамнезе после ОТП. Особенно выделялись показатели из шкал расстройств сна (57,8 ± 7,5 балла до ОТП и 45,0 ± 5,4 балла после ОТП, p < 0,05), астенических расстройств (52,4 ± 4,8 балла против 38,0 ± 6,2 балла, p < 0,01), нарушения социальных контактов (36,3 ± 5,4 балла против 23,0 ± 4,4 балла, p < 0,01).

Выраженность невротоподобных расстройств по шкалам у больных с ВГ до и после ОТП (в баллах) представлена на рис. 2.

По данным проведенного исследования, у больных с ВГ преобладали по выраженности расстройства сна (25,1 ± 6,5 балла до ОТП, 53,1 ± 6,4 балла после ОТП, p < 0,001), астенические (34,2 ± 7,0 бал-

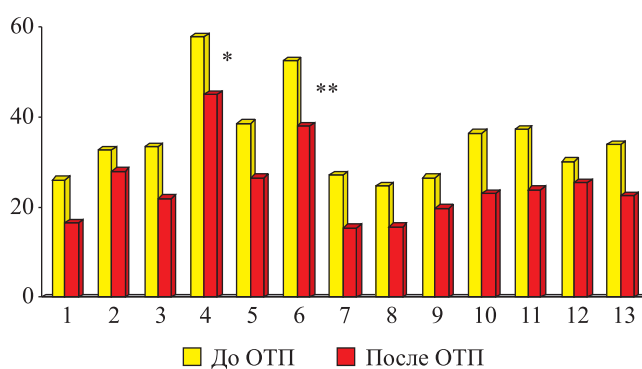


Рис. 1. Выраженность невротоподобных расстройств по шкалам у пациентов с АИЗП до и после ОТП (в баллах): 1 – тревожно-фобические расстройства; 2 – депрессивные расстройства; 3 – аффективная напряженность; 4 – расстройства сна; 5 – аффективная лабильность; 6 – астенические расстройства; 7 – сексуальные расстройства; 8 – дереализационные расстройства; 9 – обсессивные расстройства; 10 – нарушения социальных контактов; 11 – ипохондрические расстройства; 12 – ананкастические расстройства; 13 – сомато-вегетативные расстройства

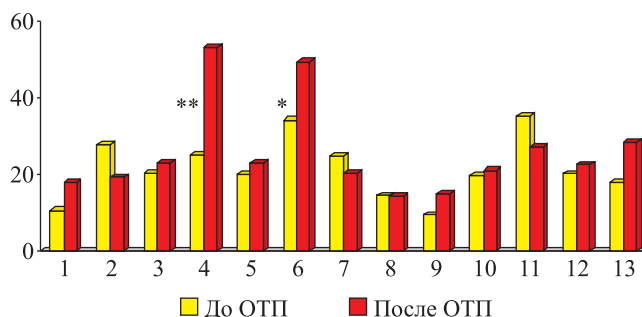


Рис. 2. Выраженность невротоподобных расстройств у больных ВГ до и после ОТП: 1 – тревожно-фобические расстройства; 2 – депрессивные расстройства; 3 – аффективная напряженность; 4 – расстройства сна; 5 – аффективная лабильность; 6 – астенические расстройства; 7 – сексуальные расстройства; 8 – дереализационные расстройства; 9 – обсессивные расстройства; 10 – нарушения социальных контактов; 11 – ипохондрические расстройства; 12 – ананкастические расстройства; 13 – сомато-вегетативные расстройства.

* – достоверность различия (прим. научного редактора)

ла против $49,3 \pm 5,2$ балла, $p < 0,05$) и ипохондрические расстройства ($35,3 \pm 2,8$ балла против $27,2 \pm 4,5$ балла).

По результатам самооценочной шкалы В. Зунга, у пациентов изучаемых групп снижения фона настроения, физиологических признаков депрессии, а также психологических переживаний, сопровождающих депрессивный аффект, не выявлялось (табл. 4).

Таблица 4

Уровень выраженности депрессии в группах больных с АИЗП и ВГ до и после ОТП (в баллах)

	До ОТП	После ОТП	p
АИЗП	$48,74 \pm 2,64$	$42,73 \pm 5,54$	$<0,05$
ВГ	$45,82 \pm 2,69$	$47,47 \pm 7,39$	$>0,05$

Результаты исследования уровня личностной тревожности и ситуативной тревоги в изучаемых

группах (ИГТ) в стаянах представлены на рис. 3–6.

У пациентов с ВГ после ОТП оказались значительно превышенными показатели личностной тревожности по сравнению с нормативными данными и данными, полученными при изучении группы больных с ВГ до ОТП. Распределение по шкалам: астенический компонент ($5,6 \pm 2,0$ стаяна до ОТП, $7,6 \pm 1,2$ стаяна после ОТП), эмоциональный дискомфорт ($5,5 \pm 1,5$ стаяна против $7,1 \pm 1,1$ стаяна), общий показатель личностной тревожности ($5,6 \pm 1,6$ стаяна против $7,4 \pm 0,6$ стаяна), тревожная оценка перспективы ($6,3 \pm 0,7$ стаяна против $7,1 \pm 0,5$ стаяна). В то же время у пациентов с АИЗП до ОТП значительно превышены показатели по шкалам: астенический компонент (7,8 стаяна), тревожная оценка перспективы (7,5 стаяна), общий показатель личностной тревожности (7,5 стаяна) и фобический компонент (7,2 стаяна). После ОТП преобладал астениче-

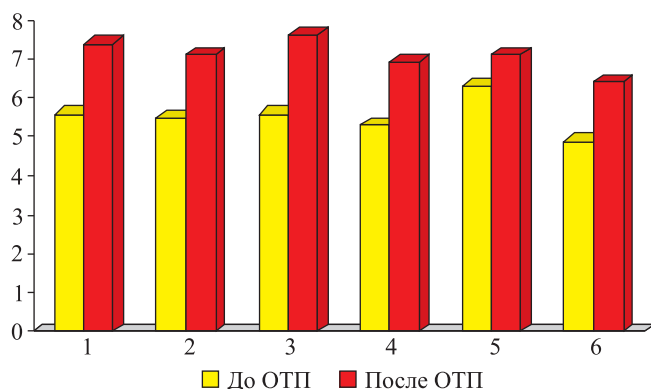


Рис. 3. Средние значения по шкалам личностной тревожности в группе пациентов с ВГ до и после ОТП

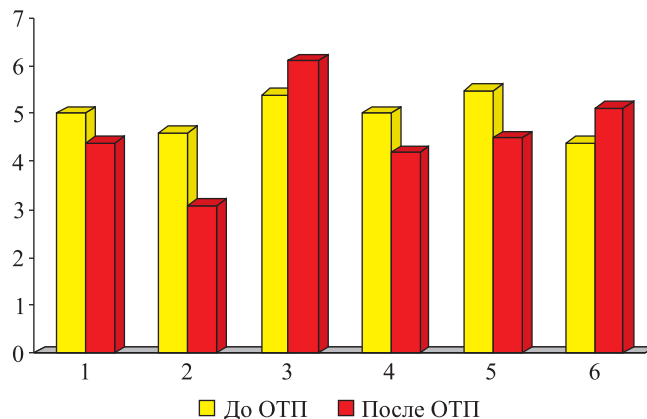


Рис. 5. Средние значения по результатам оценки ситуативной тревоги в группе пациентов с ВГ до и после ОТП

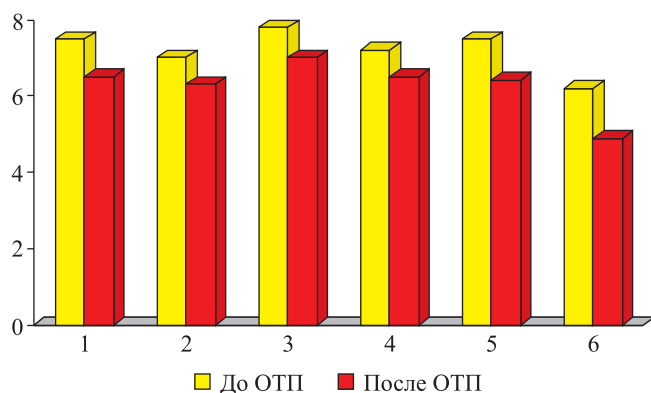


Рис. 4. Средние значения по шкалам личностной тревожности в группе пациентов с АИЗП до и после ОТП

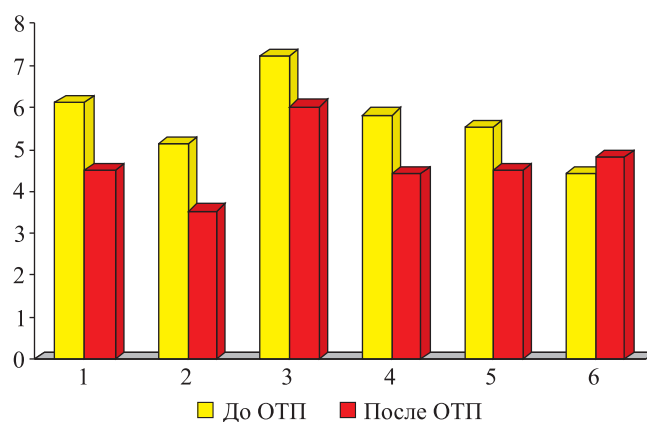


Рис. 6. Средние значения по результатам оценки ситуативной тревоги в группе пациентов с АИЗП до и после ОТП

Шкалы по оси абсцисс: 1 – общий показатель, 2 – эмоциональный дискомфорт, 3 – астенический компонент, 4 – фобический компонент, 5 – тревожная оценка перспективы, 6 – социальная защита; по оси ординат – стаяны, нормативные значения 4–6 баллов.

ский компонент. Таким образом, у пациентов с ВГ личностная тревожность проявляется после ОТП, а у больных с АИЗП тревожность достигает своего пика в состоянии до ОТП.

Оценка ситуативной тревоги в станайнах проводилась по шкалам: 1 – общий показатель, 2 – эмоциональный дискомфорт, 3 – астенический компонент, 4 – фобический компонент, 5 – тревожная оценка перспективы, 6 – социальная защита. Результаты изучения ситуативной тревоги представлены на рис. 5 и 6.

У пациентов с ВГ до ОТП выраженность тревожных переживаний, связанных с ситуацией болезни, не превышала нормативных значений. Ситуативная тревога у пациентов с ВГ после ОТП была выражена незначительно (астенический компонент $6,1 \pm 0,5$ станайна). Для пациентов с АИЗП до ОТП характерны тревожные переживания ситуаций, связанных с самочувствием (астенический компонент $7,2 \pm 0,4$ станайна), по другим шкалам показатели не превышали нормативных значений. У больных с АИЗП после ОТП показатели не превышали нормативных значений, что свидетельствует об относительно спокойном состоянии, в котором пребывали пациенты перед выпиской из стационара с функционирующим трансплантатом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для больных с ВГ до ОТП типичны депрессивно-ипохондрические расстройства. Феноменологически они проявляются в фиксации на своих ощущениях, тревожных переживаниях своего состояния. Находясь длительно в листе ожидания, больные нередко становятся инертными, пассивными, созависимыми от ближайшего окружения. Причинами могут быть не только прогрессирование основного заболевания, но и психологический конструкт, влияющий на эмоциональный фон отношения к болезни в целом. При этом у таких пациентов личностная тревожность не проявляется. Тревожные переживания не достигают уровня аффекта. Реальность как бы отодвигается на второй план, а на первый выходит усталость от борьбы за жизнь и принятие неизбежного конца.

У больных с ВГ после ОТП выявлены выраженные неврозоподобные расстройства астенического круга, прежде всего нарушения сна, самочувствия, а также вегетативные нарушения. В раннем послеоперационном периоде, когда происходит физическая реабилитация, привыкание больного к своему новому состоянию и психологическая адаптация, расстройства сна имеют стойкий характер (инсомния, частые пробуждения, поверхностный сон), доставляя пациенту выраженный дискомфорт, но по мере развития положительной динамики общего состояния расстройства сна постепенно прохо-

дят. Астенические расстройства сохраняются значительно дольше нарушений сна, хотя характер их несколько изменяется. Так, до ОТП пациенты с ВГ, описывая астеническую симптоматику, жаловались на раздражительность, подавленное настроение, страхи, снижение работоспособности, слабость. После ОТП пациенты с ВГ отмечали слабость, снижение работоспособности, но фон настроения был приподнятым, не было раздражительности, апатии. Таким образом, сохраняется физиологический компонент астенизации, но исчезает его психическая составляющая. Пациентов с ВГ после ОТП отличает высокая личностная тревожность, что характеризует их как впечатлительных, беспокоящихся, тревожно-мнительных личностей, при этом даже незначительные события могут спровоцировать переживания тревоги. Феноменологическим проявлением тревожности у данной категории пациентов является постоянное чувство беспокойства, переходящее в тревогу.

Для больных с АИЗП до ОТП характерен высокий уровень неврозоподобных расстройств. Доминирующими являются нарушения сна, которые проявляются в сложности засыпания. Большинство больных отмечают, что нарушения сна сопровождают их всю жизнь. Выраженный кожный зуд, который достигает степени невыносимого в терминальной стадии развития заболевания, еще больше усугубляет нарушения сна. Астенические расстройства проявляются выраженной слабостью, особенно в первой половине дня, раздражительностью, при этом у половины пациентов работоспособность сохраняется. Больные часто отмечают нарушения памяти и внимания. Для них характерны высокий уровень беспокойства и напряженности, высокая личностная тревожность. Феноменологическим проявлением тревожности является постоянное чувство беспокойства, переходящее в тревогу при стрессовых жизненных ситуациях. Со слов пациентов, с чувством беспокойства они «привыкли» жить, при возникновении стрессовой ситуации пытались прибегнуть либо к успокоительным медикаментозным препаратам, либо «не думать» о проблеме, путем «проговаривания» последней с людьми из своего близкого окружения или «уходом» в работу. Больные испытывают эмоциональный дискомфорт, не удовлетворены своей жизненной ситуацией, опасаются ухудшения состояния, в то же время боятся говорить о возможной трансплантации. Больным комфортнее находиться в неведении своего будущего, они стараются переложить свою ответственность на окружение (родственников, медицинский персонал).

После ОТП у реципиентов с АИЗП уровень неврозоподобных расстройств умеренно выражен. Пациенты отмечают положительную динамику сво-

его самочувствия буквально с первых дней после проведенной операции. Особенно это заметно у тех больных, кто ранее страдал от нестерпимого кожного зуда. Присутствуют расстройства астенического круга, расстройства сна, но они уже не являются очень значимыми для больного. Напротив, больные считают слабость, снижение физической активности, трудности засыпания и частые пробуждения ночью естественным состоянием после перенесенной операции. Перед выпиской из стационара с функционирующим трансплантатом пациенты с АИЗП нередко пребывают в состоянии эйфории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило различия в структуре эмоциональных расстройств у больных, составляющих самые многочисленные группы больных в листах ожидания и реципиентов трансплантатов печени. У пациентов с АИЗП до ОТП и ВГ после ОТП ярко выражена неврозоподобная симптоматика, в структуре которой доминируют нарушения сна и астенический симптомокомплекс, которые сочетаются с умеренно выраженными тревожно-депрессивными переживаниями и ипохондрическими фиксациями.

Высокий уровень личностной тревожности отличает пациентов с АИЗП до ОТП и ВГ после ОТП. В ее структуре преобладают астенические, фобические компоненты и тревожная оценка перспективы, что свидетельствует о сложном сочетании типологических и психогенных факторов в формировании личностных предикторов эмоционального реагирования на ситуацию болезни в структуре тревожной личности.

Для пациентов с АИЗП после ОТП и ВГ до ОТП характерны умеренно выраженные неврозоподобные расстройства астенического круга и невысокий уровень личностной и ситуативной тревоги.

Выявленные различия в структуре эмоциональных расстройств позволяют индивидуализировать вторичную психопрофилактику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Березин Ф.Б.* Психическая и психофизиологическая адаптация человека // Л.: Наука, 1988. 270 с.

2. *Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В.* Примененные интегративного теста тревожности (ИТТ): Методические рекомендации. СПб., 1997.

3. *Вассерман Л.И., Березин М.А., Косенков Н.И.* О системном подходе в оценке психической адаптации // *Обозр. психиатр. и мед. психологии им. В.М. Бехтерева.* 1994. № 3. С. 16–25.

4. *Вассерман Л.И., Карвасарский Б.Д., Абабков В.А. и др.* Психодиагностическая методика для определения невротических и неврозоподобных нарушений (ОНР): Пособие для врачей и психологов. СПб., 1998.

5. *Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю.* Медицинская психодиагностика: Теория, практика и обучение. СПб.: Академия, 2003. 736 с.

6. *Герасимова О.А., Михайличенко Т.Г., Жеребцов Ф.К. и др.* Результаты психологического обследования больных с циррозом вирусной этиологии после трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010. Т. XII. № 1. С. 27–33.

7. *Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К., Михайличенко Т.Г.* Эмоциональные нарушения в психологической структуре личности больных вирусными гепатитами после трансплантации печени // *Трансплантология.* 2010. № 1. С. 111.

8. *Герасимова О.А., Михайличенко Т.Г., Жеребцов Ф.К. и др.* Некоторые теоретические аспекты комплексного клинико-психологического исследования больных аутоиммунными заболеваниями с исходом в цирроз перед трансплантацией печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010. Т. XII. № 3. С. 62–68.

9. *Aleksandrowicz J.W., Klaza K., Sobanski J.A. et al.* KON 2006 Neurotic Personality Questionnaire // *Psychiatr Pol.* 2007. Vol. 41 (6). P. 759–778.

10. *Braslavsky G., Rosas C., La Cava E. et al.* Evolution of liver transplant patients at high psychosocial risk // *Transplant. Proc.* 1999. Vol. 31. P. 3060.

11. *Skotzko C., Stowe J., Wright C. et al.* Approaching a consensus: Psychosocial support services for solid organ transplantation programs // *Prog. Transplant.* 2001. Vol. 11. P. 163–168.

12. *Bohachick P., Reeder S., Taylor M. et al.* Psychosocial impact of heart transplantation on spouses // *Clin. Nurs. Res.* 2001. Vol. 10. P. 16–28.

13. *Twillman R., Manetto C., Wellisch D. et al.* The Transplant Evaluation Rating Scale. A revision of the psychosocial levels system for evaluating organ transplant candidates // *Psychosomatics.* 1993. Vol. 34. P. 144–153.

НЕОПТЕРИН ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Цирульникова О.М., Готье С.В.

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

Неоптерин (НП) является маркером активации макрофагов, а измерение его уровня в плазме крови используется для мониторинга острого отторжения после трансплантации сердца, почки. Целью настоящего исследования было изучить содержание неоптерина в плазме крови детей до и после родственной трансплантации фрагмента печени и связь его динамики с течением послеоперационного периода.

В исследование включено 72 ребенка с терминальной стадией заболеваний печени в возрасте 17 ± 11 (4–28) месяцев, 15 здоровых детей в возрасте $9,9 \pm 5,7$ (3–21) и 38 доноров фрагмента печени в возрасте 37 ± 19 (18–56) лет. Уровень НП у детей до трансплантации ($25,2 \pm 19,9$ нмоль/л) был значительно выше, чем у доноров и здоровых детей ($5,5 \pm 3,4$ и $6,3 \pm 2,7$ нмоль/л соответственно, $p < 0,01$). Уровень неоптерина в плазме крови реципиентов с признаками дисфункции трансплантата, развившейся на 28–32-е сутки после трансплантации ($61,9 \pm 30,9$ нмоль/л), был выше, чем у реципиентов без осложнений ($24,0 \pm 5,6$ нмоль/л, $p < 0,01$). Измерение концентрации НП у реципиентов печени целесообразно для мониторинга течения посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: неоптерин, трансплантация печени.

NEOPTERIN IN PEDIATRIC LIVING-DONOR LIVER TRANSPLANT PATIENT

Shevchenko O.P., Olefirenko G.A., Pishchulina M.E., Tsirulnikova I.E., Muratova N.Sh., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.

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

Neopterin (NP) is a marker of macrophages activation and is used for monitoring rejection in patients after heart, renal transplantation. The aim of the study was to evaluate plasma levels of NP in children before and after living-donor liver transplantation (LDLT) and its relationship with the postoperative course. The study included 72 children with end-stage liver disease (ESLD), aged 17 ± 11 (4–28) months before and after LDLT, 15 healthy children aged 9.9 ± 5.7 (3–21) months and 38 adult living-related liver donors, aged 37 ± 19 (18–56) years.

In children with ESLD pre-transplant plasma levels of NP (25.2 ± 19.9 nmol/l) was significantly higher than in healthy donors or healthy children (5.5 ± 3.4 and 6.3 ± 2.7 nmol/l, resp., $p < 0.01$). After LDLT plasma level of NP was higher in children, who had graft dysfunction at days 28–32 (61.9 ± 30.9 nmol/l) after LDLT than in children who had no graft dysfunction (24.0 ± 5.6 nmol/l). The measurement of NP concentrations may be useful for monitoring of the postoperative course.

Key word: neopterin, liver transplantation.

В последние годы ряд перспективных исследований в клинической трансплантологии направлен на поиск биомаркеров, уровень концентрации которых в плазме крови может отражать ак-

тивность процессов, непосредственно определяющих реакцию организма на присутствие трансплантата и динамику течения посттрансплантационного периода.

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе.
Тел. 8-963-644-96-00, *e-mail:* transplant2009@mail.ru

Среди таких маркеров важное место занимает неоптерин, который является продуктом активации макрофагов и используется в трансплантологии для прогнозирования и мониторинга острого и хронического отторжения, оценки эффективности лечения, а также для дифференцирования инфекционных осложнений и острого отторжения после трансплантации сердца и почки [4, 8, 9].

Неоптерин (НП) – производное гуанозинтрифосфата, синтезирующийся преимущественно моноцитами/макрофагами в результате их активации в процессе иммунного ответа. В меньших количествах неоптерин образуется в активированных клетках эндотелия сосудов. Купферовские клетки печени, являющиеся тканевыми макрофагами, также обладают способностью продуцировать неоптерин. Стимулирует синтез неоптерина интерферон- γ (ИФ- γ), вырабатываемый активированными Т-лимфоцитами. Повышенное содержание неоптерина было обнаружено в плазме крови пациентов при заболеваниях, связанных с активацией клеточного иммунитета, в том числе остром отторжении трансплантата, а также острых и хронических инфекциях. [3, 10, 13].

Трансплантация позволяет сохранить жизнь пациентам с неизлечимыми заболеваниями печени различного генеза. Большую группу пациентов, нуждающихся в трансплантации, составляют дети раннего возраста с циррозом, развившимся вследствие врожденных и наследственных холестатических заболеваний печени и желчевыводящих путей. Перспективным направлением в лечении этих пациентов является трансплантация фрагмента печени от родственных доноров, которое позволяет решить проблему нехватки донорских органов, а также снизить риск осложнений. Это связано не только с меньшими повреждениями паренхимы печени, но и с возможностью получить орган, более совместимый по иммунологическим показателям [1]. Несмотря на то, что использование фрагмента печени от живого родственного донора дает лучшие результаты по сравнению с трансплантацией трупной печени, актуальным остается прогнозирование и поиск неинвазивных методов контроля течения послеоперационного периода.

В настоящей работе оценивали содержание неоптерина в плазме крови детей с врожденной патологией печени и желчевыводящих путей и связь его динамики с течением послеоперационного периода после родственной трансплантации фрагмента печени.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 72 ребенка в возрасте от 4 до 28 мес. (17 ± 11), из них 33 мальчика и 39 девочек с циррозом, вызванным врожденными и на-

следственными холестатическими заболеваниями печени и желчевыводящих путей (атрезия желчевыводящих путей – 50, болезнь Байлера – 9, синдром Аладжиля – 7, синдром Кароли – 6 детей). После трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора всем пациентам назначалась иммуносупрессивная терапия, включающая програф и медрол.

Группу сравнения составили 15 детей (13 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 3 до 21 мес. ($9,9 \pm 5,7$), не страдающих заболеваниями печени и инфекционно-воспалительными заболеваниями и проходящих плановое диспансерное обследование после перенесенного дисбактериоза. Были обследованы также 38 родственных доноров фрагмента печени (22 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 18 до 56 лет (37 ± 19).

Плановое клинико-лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение активности печеночных ферментов, анализ коагулограммы, концентрации иммунодепрессантов, вирусологическое и бактериологическое исследования.

В плазме крови всех пациентов с помощью иммуноферментного метода измеряли уровни неоптерина (IBL, Германия), маркера активации Т-клеток sCD30 (Bender MedSystems GmbH, США) и С-реактивного белка в высокочувствительном диапазоне (hsCRP) – методом иммунотурбидиметрии с усилением латексом (Orion, Финляндия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5.0 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах (для признаков с нормальным распределением) определяли по t-критерию Стьюдента. Связь количественных и качественных параметров оценивали на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень неоптерина в плазме крови детей, страдающих циррозом, развившимся в результате врожденных и наследственных заболеваний печени и желчевыводящих путей, составил в среднем $25,2 \pm 19,9$ нмоль/л и был достоверно выше, чем в группе сравнения. Более чем у половины детей до трансплантации печени содержание неоптерина превышало верхнюю границу референсных значений (9 нмоль/л). Средняя концентрация неоптерина не различалась у мальчиков и девочек ($25,5 \pm 20,1$ и $24,8 \pm 19,0$ нмоль/л соответственно, $p = 0,13$). Не обнаружено корреляции неоптерина с возрастом (от 4 до 28 месяцев) реципиентов ($r = -0,16$, $p = 0,08$). Не было выявлено связи уровня неоптерина с уров-

нями билирубина ($r = -0,09$; $p = 0,08$), креатинина ($r = 0,19$; $p = 0,07$), активностью ферментов печени: аланинаминотрансферазы, АЛТ ($r = 0,12$; $p = 0,08$) и аспаратаминотрансферазы, АСТ ($r = 0,03$; $p = 0,09$), гамма-глутамилтрансферазы ГГТ ($r = 0,19$; $p = 0,07$), а также концентрацией С-реактивного белка ($r = 0,08$; $p = 0,09$) и маркера активации Т-лимфоцитов sCD30 ($r = 0,03$; $p = 0,92$).

У детей группы сравнения средняя концентрация неоптерина составила $6,3 \pm 2,7$ нмоль/л. У родственных доноров фрагмента печени средний уровень неоптерина до операции составил $5,5 \pm 3,4$ нмоль/л, и ни у одного из обследованных его содержание в плазме крови не превысило концентрацию 9 нмоль/л, принятую за верхнюю границу референтных значений (рис. 1). Средняя концентрация неоптерина не различалась у мужчин и женщин ($5,3 \pm 3,2$ и $6,9 \pm 3,8$ нмоль/л соответственно, $p = 0,23$).

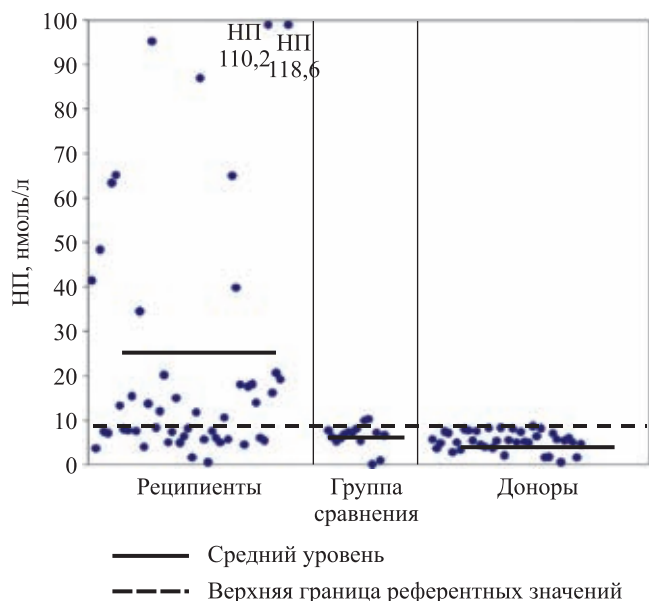


Рис. 1. Уровни неоптерина у реципиентов, пациентов группы сравнения и доноров фрагмента печени до трансплантации

Повышение содержания неоптерина в плазме крови является следствием активации клеточного иммунитета при заболеваниях различного генеза. Уровень неоптерина коррелирует с тяжестью заболевания, в связи с чем измерение его концентрации в плазме крови рекомендовано использовать для оценки эффективности проводимого лечения и прогнозирования течения заболевания [3, 14]. У детей, страдающих циррозом, вызванным врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей, уровень неоптерина оказался значительно выше, чем у детей без патологии печени и здоровых взрослых, что может являться след-

ствием заболевания и/или отражать активацию купферовских клеток (макрофагов печени).

После трансплантации фрагмента печени уровень неоптерина в плазме крови реципиентов повышался к 5–7-м сут, а затем снижался. У доноров после операции среднее содержание неоптерина в плазме крови изменялось незначительно (табл. 1).

Таблица 1

Динамика содержания неоптерина в плазме крови реципиентов и доноров после трансплантации фрагмента печени

	Доноры, n = 38	Реципиенты, n = 72
До трансплантации печени (нмоль/л)	$5,5 \pm 3,4$	$25,2 \pm 19,9^*$
5–7-е сут после ТП (нмоль/л)	$6,9 \pm 3,9$	$49,9 \pm 37,3^{**}$
12–14-е сут после ТП (нмоль/л)	$6,2 \pm 2,6$	$40,1 \pm 32,1$

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с уровнем у доноров; ** – $p < 0,01$ в сравнении с уровнем у реципиентов до ТП.

У 16 из находившихся под наблюдением реципиентов печени на 26–32-е сут после трансплантации диагностирована дисфункция трансплантата, которая проявлялась повышением уровней ферментов печени и была компенсирована после коррекции иммуносупрессивной терапии. У остальных 56 находившихся под наблюдением детей признаков дисфункции в течение первого месяца после трансплантации фрагмента печени выявлено не было.

Среднее содержание неоптерина, измеренное спустя 28–32 сут после трансплантации, у реципиентов с дисфункцией трансплантата составило $61,9 \pm 30,1$, тогда как у пациентов без дисфункции было достоверно и значительно ниже – $24,0 \pm 5,6$ нмоль/л (рис. 2).

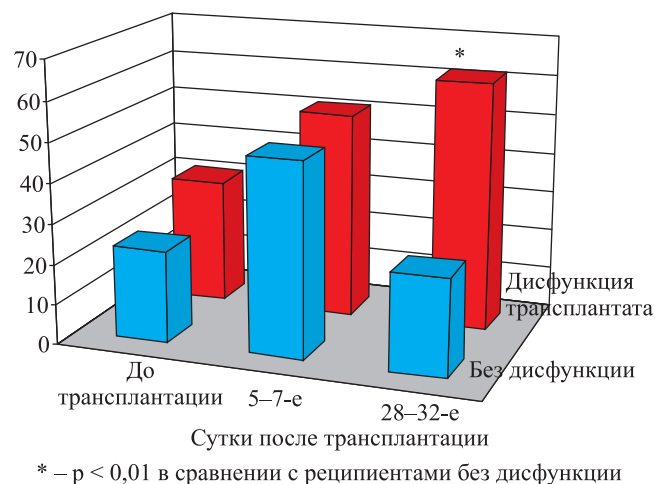


Рис. 2. Динамика неоптерина у реципиентов с дисфункцией трансплантата и без таковой

В качестве примеров ниже приводятся две выписки из историй болезни реципиентов фрагмента печени. В первом случае за время наблюдения в течение месяца после операции у ребенка не было выявлено признаков дисфункции трансплантата.

Ребенок Ч., 11 мес. и/б № 1483/08. Диагноз при поступлении: цирроз печени в исходе билиарной атрезии, синдром портальной гипертензии, (гепатоспленомегалия), холестаза, печеночноклеточная недостаточность, аутоиммунная цитопения. Состояние после операции Касаи.

Ребенок от 4-й беременности, 4-х родов. Беременность протекала без особенностей, роды в срок без осложнений. Вес при рождении 3500 г, рост 53 см. В возрасте 3,5 мес. ребенку выполнена операция по Касаи. По результатам интраоперационной биопсии печени: атрезия желчевыводящих путей. В возрасте 7 мес. состояние ухудшилось: резко увеличались размеры живота, появилась желтушность кожи и склер. Проведенное консервативное лечение привело к улучшению состояния.

При поступлении в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (ФНЦТИО) состояние тяжелое, обусловленное выраженностью гепатодепрессивного, холестатического синдромов. Склеры иктеричны. Живот несколько увеличен в размерах, на коже выраженная венозная сеть. На КТ органов брюшной полости – цирроз печени, гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии. В биохимическом анализе крови: билирубин общий – 966,8 мкмоль/л, альбумин – 38,9 г/л, АСТ – 171,6 Ед./л, АЛТ – 80,4 Ед./л, ЩФ – 341,2 Ед./л, ГГТ – 51,6 Ед./л, СРБ – 7,6 мг/л, НП – 5,4 нмоль/л.

09.09.08 проведена трансплантация в ортотопическую позицию левого латерального сектора печени от живого родственного донора (отца).

Послеоперационный период протекал без особенностей, послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

В анализе крови, проведенном на 7-е сут после операции: билирубин общий – 128,4 мкмоль/л, альбумин – 39,2 г/л, АСТ – 37,5 Ед./л, АЛТ – 116,0 Ед./л, ЩФ – 355,6 Ед./л, ГГТ – 192,8 Ед./л, СРБ – 10,4 мг/л, НП – 11,9 нмоль/л.

В анализе крови на 14-е сут после операции: билирубин общий – 42,6 мкмоль/л, альбумин – 33,0 г/л, АСТ – 28,1 Ед./л, АЛТ – 23,3 Ед./л, ЩФ – 350,9 Ед./л, ГГТ – 91,6 Ед./л, СРБ – 8,9 мг/л, НП – 16,8 нмоль/л.

В анализе крови на 21-е сут после операции: билирубин общий – 43,81 мкмоль/л, альбумин – 41,0 г/л, АСТ – 31,9 Ед./л, АЛТ – 30,5 Ед./л, ЩФ – 436,5 Ед./л, ГГТ – 100,3 Ед./л, СРБ – 4,3 мг/л, НП – 8,5 нмоль/л.

При дальнейшем наблюдении уровень неоптерина не превышал 10 нмоль/л, активность ферментов АЛТ и АСТ существенно не менялась.

В приведенном примере уровень неоптерина в плазме крови ребенка с билиарной атрезией до операции не превышал верхней границы нормальных значений. После операции концентрация неоптерина увеличилась до 16,8 нмоль/л, и к 21-му дню его содержание снизилось до референтных значений, то есть динамика содержания неоптерина в плазме крови описанного реципиента фрагмента печени типична для послеоперационного периода, протекающего без осложнений.

Далее представлен клинический пример у реципиента фрагмента печени с дисфункцией трансплантата, развившейся на 26-е сут.

Ребенок А., 14 мес. И/б № 2031/08. Диагноз при поступлении: цирроз печени в исходе атрезии желчевыводящих путей с синдромами портальной гипертензии, холестаза, печеночноклеточной недостаточности.

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-м и 2-м триместрах. Желтуха с рождения. В 2,5 мес. выполнена операция по Касаи с временным положительным эффектом. В дальнейшем – постепенное ухудшение состояния, неоднократные госпитализации. В возрасте 11 мес. госпитализирован в ФНЦТИО по программе трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора.

При поступлении: гепато-, спленомегалия, признаки портальной гипертензии, асцит. По лабораторным данным: признаки холестаза, печеночноклеточной недостаточности, НП – 3,6 нмоль/л. 26.01.09 выполнена ортотопическая родственная трансплантация левого латерального сектора печени от отца. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием рецидивирующего кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на 2-е сут после трансплантации.

В биохимическом анализе крови на 7-е сут после трансплантации: билирубин общий – 332,6 мкмоль/л, АСТ – 21,0 Ед./л, АЛТ – 33,9 Ед./л, ЩФ – 364 Ед./л, ГГТ – 66 Ед./л, альбумин – 43,8 г/л, НП – 13,4 нмоль/л.

В анализе крови на 14-е сут после операции: билирубин общий – 56,7 мкмоль/л, АСТ – 16,9 Ед./л, АЛТ – 8,9 Ед./л, ЩФ – 364 Ед./л, ГГТ – 66 Ед./л, НП – 6,5 нмоль/л.

В анализе крови на 24-е сут: билирубин общий – 59,55 мкмоль/л, альбумин – 44,54 г/л, АСТ – 87,1 Ед./л, АЛТ – 28,1 Ед./л, ЩФ – 544 Ед./л, ГГТ – 47,7 Ед./л, НП – 16,2 нмоль/л.

В анализе крови на 26-е сут: билирубин общий – 70,57 мкмоль/л, АСТ – 134,1 Ед./л, АЛТ – 43,4 Ед./л, ЩФ – 679 Ед./л, ГГТ – 44,1 Ед./л, альбумин – 45,3 г/л, в связи с чем была проведена коррекция иммуносупрессивной терапии. На фоне проводимого лечения состояние ребенка стабилизировалось.

В описанном примере в течение первых недель после трансплантации динамика неоптерина была типичной для послеоперационного периода. После постепенного снижения уровня неоптерина на 24-е сут зафиксировано повторное и значительное повышение, которое сопровождалось последующим возрастанием активности ферментов печени, потребовавшим коррекции иммуносупрессивной терапии. В биохимическом анализе крови, проведенном на 26-е сут после трансплантации, обнаружено повышение активности печеночных ферментов, свидетельствующее о дисфункции трансплантата, в связи с чем была предпринята коррекция иммуносупрессивной терапии.

У детей с циррозом печени, развившимся вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, уровень маркера активации моноцитов/макрофагов неоптерина выше, чем у здоровых лиц. После родственной трансплантации фрагмента печени уровень неоптерина в плазме крови реципиентов повышается, достигая максимума к 5–7-м сут, что свидетельствует об активации макрофагального звена иммунитета. При течении послеоперационного периода без осложнений концентрация маркера снижается.

У реципиентов с признаками дисфункции трансплантата к концу первого месяца после операции уровень неоптерина выше, чем у реципиентов без осложнений. Измерение концентрации НП у реципиентов печени может быть полезным для прогноза и мониторинга течения посттрансплантационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов В.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 246 с.
2. Готье С.В., Шевченко О.П. Новые лабораторные тесты – новое в клинической трансплантологии // Лабораторная медицина в свете концепции развития здравоохранения России до 2020 года. 2009. С. 82–94.
3. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека // Тер. архив. 2001. № 8. С. 43–46.
4. Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я. и др. Клинико-диагностическое и прогностическое значение неоптерина и С-реактивного белка при цитомегаловирусной пневмонии у пациента после трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2004. № 2. С. 13–17.
5. Шумаков В.И., Хубутя М.Ш., Шевченко О.П. и др. Гуморальное отторжение пересаженного сердца: корреляция уровней неоптерина с результатами иммуногистохимических исследований // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2003. № 1. С. 3–9.
6. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Алгоритм дифференцирования инфекционных осложнений и острого отторжения у реципиентов сердца // Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. Тверь: Триада, 2010. С. 177–212.
7. Desai M., Neuberger J. Chronic Liver allograft rejection // Transplant. Proc. 2009. Vol. 41. P. 773–776.
8. Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance // Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun. Vol. 1024. P. 138–146.
9. Havel M., Laczkovics A., Teufelsbauer H. et al. Neopterin as a new marker to detect acute rejection after heart transplantation // J. Heart Transplant. 1989. Vol. 8. P. 167–170.
10. Ilknur K., Demir M., Cevahir N. et al. Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers BCM Infectious Diseases. 2006. Vol. 6. P. 157.
11. Konigsrainer A., Reibnegger G., Ofner D. et al. Pancreatic juice neopterin excretion: reliable marker for detection of pancreatic allograft rejection // Transplant. Proc. 1990. Vol. 22. P. 671–672.
12. Melichar, Bohuslav, John J. et al. Intraperitoneal fluid neopterin, nitrate, and tryptophan after regional administration of interleukin-12 immunotherapy. 2003. Vol. 26 (3). P. 270–276.
13. Muller T.F., Trosch F., Ebel H. et al. Pancreas-specific protein, serum amyloid A and neopterin in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation // Transp. Int. 1997. Vol. 10 (3). P. 185–191.
14. Weimer R., Süsal C., Yildiz S. et al. Post-transplant sCD30 and neopterin as predictor of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens // Transplantation. 2006. Vol. 6. P. 1865–1847.

РЕЗУЛЬТАТЫ ГИБРИДНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ (ПОРОКИ СЕРДЦА И ИБС) У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА

Анискевич Г.В., Семеновский М.Л., Честухин В.В., Вавилов П.А.

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

Представлен анализ результатов гибридного лечения сочетанной патологии (ИБС и пороки сердца) у больных с высоким уровнем операционного риска за период с января 2005 г. по декабрь 2010 г. Гибридный метод лечения сочетанной патологии предусматривает выполнение баллонной ангиопластики (БАП) коронарных артерий в сочетании с протезированием клапанов сердца. В исследование включены 118 пациентов, средний возраст которых – $64,4 \pm 8,9$ года. Применено 2 подхода гибридного метода лечения – 2-этапный ($n = 86$) и метод «1-stop» ($n = 32$). Госпитальная летальность составила 4,2%. На основании полученных результатов был сделан вывод, что у тяжелых больных с сочетанной коронарной и клапанной патологией гибридный метод лечения позволяет снизить риск операции.

Ключевые слова: гибридное лечение, протезирование клапана сердца, стентирование коронарных артерий.

HYBRID TREATMENT OF COMPLEX COMBINED CORONARY AND VALVE DISEASE FOR PATIENTS WITH HIGH LEVEL OF OPERATIONAL RISK

Aniskevich G.V., Semenovskiy M.L., Chestukhin V.V., Vavilov P.A.

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

The analysis of results of hybrid treatment of complex combined coronary and valve disease at patients with high level of operational risk between January 2005 and December 2010. The hybrid treatment of complex combined coronary and valve disease, provides performance of percutaneous coronary interventions (PCI) in a combination valve surgery. 118 patients, with a median age 64.4 ± 8.9 years, are included in research. 2 approaches of a hybrid method of treatment – 2-Stage ($n = 86$) and a method «1-stop» ($n = 32$) are applied. The operative mortality has made 4.2%. On the basis of the received results were the conclusion is drawn that at high-risk patients with complex combined coronary and valve disease the hybrid method of treatment allows to lower risk of operation.

Key words: hybrid approach, valve surgery, percutaneous coronary interventions.

Сочетание клапанных пороков сердца и ИБС встречается часто и выявляется у 10–28% пациентов, нуждающихся в кардиохирургических операциях [1, 2], а у пациентов старше 70 лет – более чем в 30% наблюдений [6, 10]. При стандартной операции аортокоронарное шунтирование (АКШ) + протезирование клапана госпитальная летальность в 2 раза выше, чем при изолированной клапанной хирургии, и, по данным разных исследователей, достигает 6–13% при протезировании аортального клапана

(ПАК) и АКШ [3, 11, 12, 16], и 12–18% при протезировании митрального клапана (ПМК) и АКШ [11, 12, 16]. У пациентов с высоким уровнем операционного риска (старший возраст, низкая фракция изгнания, выраженная гипертрофия миокарда, легочная и почечная дисфункция), а также при многоклапанной коррекции эта цифра может быть выше и достигать 22% [5, 8, 12].

Гибридный метод лечения в кардиохирургии – это сочетание хирургических операций и интервен-

Статья поступила в редакцию 21.03.11 г.

Контакты: Анискевич Г.В., сердечно-сосудистый хирург 1-го кардиохирургического отделения.

Тел.: моб. 8-906-090-57-59, раб. 8-499-190-36-82, **e-mail:** aniskevich11@mail.ru

ционных катетерных вмешательств. Основная цель гибридного метода – снижение послеоперационной летальности. Гибридное лечение, выполняемое в 2 этапа с перерывом от 3 до 14 дней, называется 2-этапным (**2-Stage Hybrid**), а выполняемое практически одновременно (за одни сутки) называется «**1-Stop Hybrid**» [9].

Основным «препятствием» к гибриднему методу до последнего времени считалось назначение дезагрегантов (клопидогреля и аспирина) перед и после БАП, что влияет на повышенную кровоточивость во время открытой операции [1, 9]. Однако, как показали наши исследования, при правильно подобранной дезагрегантной терапии данного осложнения удается избежать, а при методе «1-stop» и вовсе не требуется назначение этих препаратов перед операцией. Целью данной работы является анализ собственного опыта гибридного лечения сочетанной патологии как 2-этапным методом, так и методом «1-stop».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гибридный метод лечения сочетанной патологии (ИБС и поражение клапанов сердца) с применением предварительной баллонной ангиопластики коронарных артерий со стентированием или без него используется в отделении РХПЗС ФНЦТИО с 1994 г. Систематически этот метод используется с 2005 г.

За период с 2005-го по 2010 г. гибридное лечение получили 118 больных. Среди пациентов было 67 мужчин (56,7%) и 51 женщина (43,3%). Средний возраст больных $64,4 \pm 8,9$ года (от 42 до 80 лет). Среди клапанной патологии преобладал порок аортального клапана – **63 случая** (53,4%), в основном атеросклеротической этиологии.

Изолированное поражение митрального клапана – **25 случаев** (21,2%). Поражение 2 и более клапанов имели **30 больных** (25,4%). Наиболее часто встречающиеся предоперационные факторы риска показаны в табл. 1.

Сочетание 2 и более факторов риска имели 92 пациента (78%). Функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по NYHA (New York Heart Association) – в среднем 3,64. Прогнозируемая летальность для данной категории больных при сочетанной операции (коррекция клапанной патологии + АКШ) по шкале EuroSCORE составила **20,3 ± 16,8% (от 10,78 до 68,45%)**.

БАП, со стентированием или без него, выполнялась при наличии стенозов коронарных артерий более 70%, или стеноз ствола более 50%. Показатели ангиопластики приведены в табл. 2.

2-этапный подход гибридного метода лечения был применен у 86 больных. В среднем че-

рез 7 дней (от 5 до 14 сут) после БАП проводился второй этап – коррекция клапанной патологии в условиях ИК. При такой схеме в день выполнения БАП больной получал нагрузочную дозу плавикса (300 мг), во время ангиопластики – стандартная гепаринизация. Со следующего дня после процедуры – 75 мг/сут клопедогрель, при коррекции многососудистого поражения у ряда больных дополнительно использовали низкомолекулярные гепарины (фраксипарин). На следующий день после БАП проводили контрольное исследование (ЭКГ и ЭХО-КГ). Препараты отменялись за 2–3 сут перед открытой операцией, назначался гепарин в дозе 2500 ед. подкожно 4 раза в день, последняя инъекция за 6 ч до операции. После коррекции клапанной патологии больному назначали 3-компонентную терапию (варфарин, тромбо-АСС, плавикс).

Метод «1-stop» применялся с июля 2009 г. Здесь мы использовали следующую схему: в/в введение 5000 ед. гепарина непосредственно перед ангиопластикой, затем, если стентирование продолжалось больше 1 ч, корригировали дозу в зависимости от АСТ (Activated Clotting Time) – поддерживалось более 250 с, после БАП больного переводили в операционную для коррекции клапанной патологии. После операции назначалась вышеуказанная 3-компонентная терапия. Этот метод мы примени-

Таблица 1

Предоперационные факторы риска

Факторы риска	n = 118
Возраст больных старше 70 лет	50 (42,3%)
Многососудистое поражение коронарного русла (поражение 3 и более артерий)	24 (20,3%)
Многососудистое поражение (необходимость коррекции 2 и более клапанов)	30 (25,4%)
Ранее перенесенные операции на сердце в анамнезе (в том числе АКШ)	14 (11,8%)
Тяжелая сопутствующая патология (легочная или почечная дисфункция, инсулинзависимый сахарный диабет)	61 (52%)
Функциональный класс 4 (по NYHA)	73 (62%)

Таблица 2

Показатели ангиопластики коронарных артерий

Показатель	Все случаи (n = 118)	2-этапный (n = 86)	1-stop (n = 32)
Кол-во дилатированных артерий	210	163	47
Кол-во имплантируемых стентов	202	160	42
Индекс реваскуляризации	1,78	1,9	1,47

ли у 32 больных. При обеих методиках гепаринизация перед ИК по стандартной схеме, после ИК вводилась расчетная доза протамина. На рис. 1 представлена динамика применения гибридного метода.

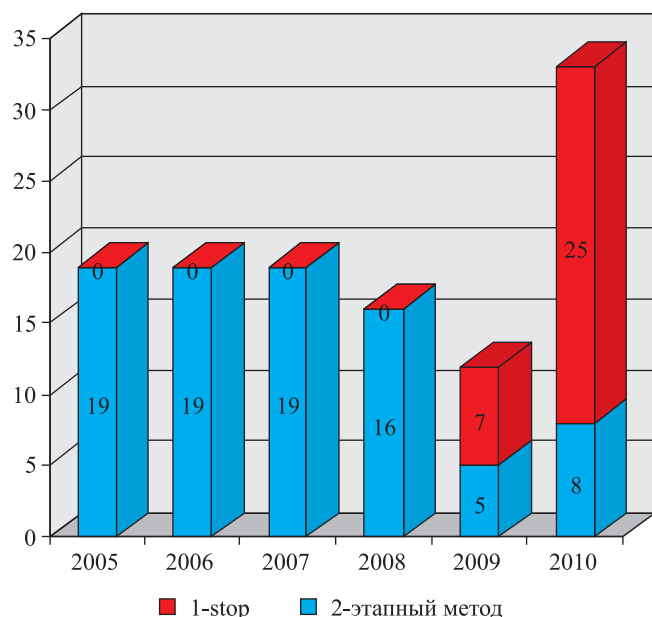


Рис. 1. Распределение различных подходов гибридного метода (по годам)

Операцию по коррекции клапанной патологии выполняли по стандартной методике. Кардиоплегия использовалась, как ретроградная (через коронарный синус), так и антеградная примерно в равном соотношении. Применялись растворы консол, кустодиол, кровяная фармохолодовая кардиоплегия.

Структура операций по коррекции клапанной патологии представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характер операций на клапанах сердца

Операция	Все случаи (n = 118)	2-этапный (n = 86)	«1-stop» (n = 32)
ПАК	63 (53,3%)	50 (58,1%)	13 (40,6%)
ПМК	41 (34,7%)	26 (30,2%)	15 (46,8%)
2-клапанное протезирование	11 (9,3%)	7 (8,1%)	4 (12,6%)
3-клапанное протезирование	3 (2,2%)	3 (3,6%)	–

Примечание. ПАК – протезирование аортального клапана; ПМК – протезирование митрального клапана.

В 30% протезирование клапанов дополнялось сочетанными вмешательствами:

- пластика трикуспидального клапана (ТК) – 19 случаев;

- АКШ – 5 случаев;
- протезирование восходящей аорты (операция Бенталла) – 2 случая;
- экзопротезирование восходящей аорты – 1 случай;
- линейная пластика восходящей аорты – 1 случай;
- другие вмешательства – 6 случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственные результаты

Госпитальная летальность в общей группе составила **4,2%**, умерло 5 пациентов. Летальность при 2-этапном методе составила 4,6% (4/86), при методе «1-stop» – 3,1% (1/32). Получены хорошие результаты в группе больных старше 70 лет, здесь госпитальная летальность составила 4% (2/50). Причины госпитальной летальности: острая сердечная недостаточность – 4 случая и полиорганная недостаточность в 1 случае. 4 из 5 умерших больных были ранее оперированны в условиях ИК. Осложнения нелетального характера представлены в табл. 4.

Значимой кровоточивости тканей во время операции не отмечено. Средняя кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде составила 170 ± 23 мл, а при применении метода «1-stop» даже меньше. Среднее время искусственного кровообращения (при одноклапанном протезировании) – $76 \pm 14,3$ мин, время зажима на аорте – $62 \pm 11,6$ мин, большинство больных было с кальцинированным аортальным стенозом, и много времени занимала декальцинация. Экстубация трахеи на операционном столе и в первые 8 ч после операции – 82% больных. Среднее время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – $22,3 \pm 2,1$ ч. Время пребывания в стационаре в послеоперационном периоде в среднем составило $14 \pm 4,83$ дня при 2-этапном методе и $12,3 \pm 2,1$ дня при методе «1-stop». На госпитальном этапе не отмечено послеоперационного инфаркта миокарда вследствие тромбоза стентов.

Таблица 4

Структура нелетальных осложнений

Осложнение	Все случаи (n = 118)	2-этапный (n = 86)	1-stop (n = 32)
Кровотечения (потребовавшие рестернотомии)	6 (5%)	5 (5,8%)	1 (3,1%)
Острая почечная недостаточность	10 (8,4%)	7(8,1%)	3 (9,3%)
Длительное ИВЛ (трахеостомия)	5 (4,2%)	4 (4,6%)	1 (3,1%)

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде наибольший интерес представляли пациенты старше 70 лет. Отслежена судьба 47 из 48 выписанных больных данной группы (полнота наблюдения – 97,9%). Длительность наблюдения – от 6 месяцев до 5,8 года, в среднем – $2,4 \pm 0,5$ года. В различные сроки после операции умерло 4 пациента. Одна пациентка умерла через 6 мес. от панкреонекроза, 2 больных умерли от инсульта через 1,5 и 3 года соответственно, и еще один больной умер через 2,5 года после репротезирования аортального клапана по поводу протезного эндокардита. Выживаемость за 1, 3 и 5 лет составила 97,8, 90,8 и 86,3% соответственно (рис. 2).

В отдаленном периоде ни у одного пациента не было инфаркта миокарда. Улучшение состояния после операции отмечают 88,4% больных (38 из 43 выживших в отдаленном периоде), 7% больных не наблюдают каких-либо значимых изменений после операции, и 4,6% (2 из 43 больных) фиксируют неудовлетворительные результаты. Отмечается значительное уменьшение функционального класса сердечной недостаточности у подавляющего числа больных. Если до операции средний ФК был 3,64, то в отдаленном периоде он составил 2,1, что для возрастных пациентов можно считать хорошим результатом. Основная масса больных перешла из III и IV ФК во II ФК (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Потребность в коррекции сопутствующей приобретенному пороку сердца ИБС возникает нередко, и в будущем прогнозируется рост числа сочетанных операций. При этом продолжает оставаться высокой госпитальная летальность после сочетанных операций, до 11% при ПАК в сочетании с АКШ [12], а у пациентов старше 70 лет – 14,3% [13], и до 24% при ПМК и АКШ [14]. Как показано в нашем исследовании, большинство больных имеют сочетание нескольких факторов риска. Кроме этого, для возрастных больных такие интраоперационные факторы риска, как время искусственного кровообращения и время ишемии миокарда имеют решающее значение. Увеличение этого времени, что неизбежно при стандартной операции АКШ и протезировании клапанов, может быть фатальным для этих больных. Larry Z. Bloomstein провел ретроспективное исследование зависимости послеоперационной летальности от времени ИК у возрастных больных. В группу вошло 180 пациентов в возрасте 70 лет и старше (средний возраст $76 \pm 4,7$ года), которым произведено протезирование аортального клапана [17]. Результаты исследования представлены в табл. 5.

Таблица 5

Летальность у пожилых пациентов в зависимости от времени ИК

Время ИК	Летальность
Менее 100 мин	8,9%
От 100 до 124 мин	10,2%
Более 124 мин	29,6%

В нашем исследовании время ИК при одноклапанном протезировании – около 80 мин.

Таким образом, комбинация 2 стратегий низкого риска, БАП (1% смертности) с изолированной клапанной хирургией (от 0,7 до 4% смертности) является благоприятной, чтобы уменьшить операционный риск [9]. Brinster и др. сообщили относительно 18 пациентов, средний возраст которых 76 лет, с сочетанной коронарной и клапанной патологией. Вместо расширенной операции АКШ с протезированием клапана в этом возрасте использовалась БАП со стентированием (стенты с покрытием), сопровождаемая в ближайшие 24 ч протезированием

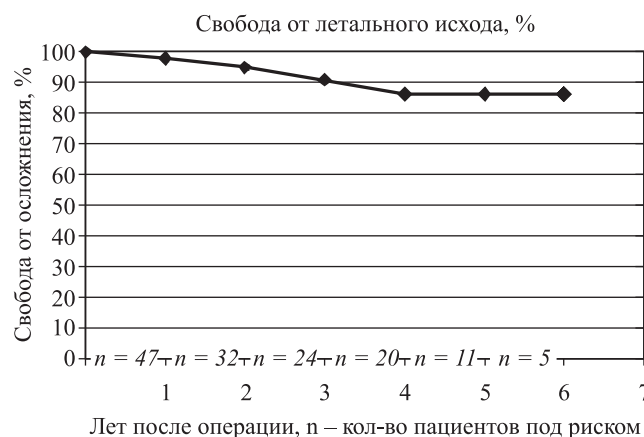


Рис. 2. Актуарная выживаемость в отдаленные сроки (по методу Каплана–Майера)

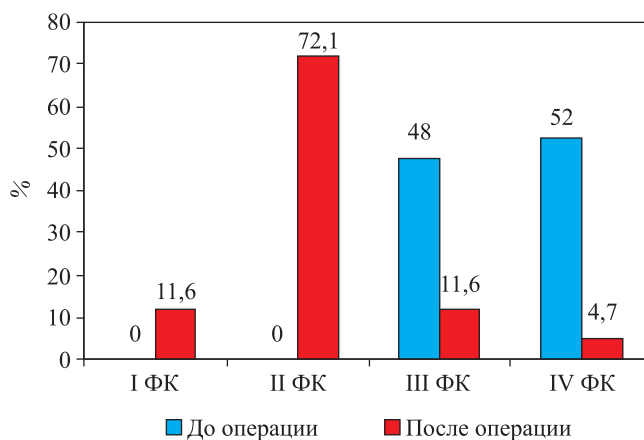


Рис. 3. Динамика изменения ФК до и после гибридного лечения

аортального клапана. Исследователи сообщают о госпитальной летальности 5,5% и 95%-й выживаемости в последующие 19 мес. [7]. О таких же хороших ближайших результатах сообщает John G. Byrne (3,8% летальности), который исследовал гетерогенную группу пациентов с сочетанием различных факторов риска, в основном рассматривались пациенты после острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [8]. Ramanan Umakanthan приводит данные об опыте гибридного лечения 32 пациентов с ИБС и патологией митрального клапана, средний возраст 69 лет. Операция проводилась в гибридной операционной. Пять пациентов (15%) были с острым коронарным синдромом, у 14 из 32 (43%) была застойная сердечная недостаточность, у 14 из 32 (43%) операция носила экстренный характер, и у 12 из 32 (38%) это была повторная операция на сердце. Таким образом, видно, что это категория больных с высоким уровнем операционного риска. Госпитальная летальность составила 3% [19].

Повторные операции на сердце представляют значительную трудность. При гибридном методе можно сначала скорректировать коронарную патологию, затем проводить изолированную хирургию клапана. В 2005–2009 гг. 14 больным, нуждавшимся в повторной клапанной коррекции, у которых имелись показания к коронарной реваскуляризации, проведен гибридный метод лечения (Караськов А.М., г. Новосибирск). Первым этапом проводилась БАП, далее пациенты доставлялись в кардиохирургическую операционную для повторной клапанной коррекции. В результате у всех больных достигнут оптимальный ангиографический эффект, удалось снизить время ИК до 81 мин при одноклапанном протезировании, 107 мин – при репротезировании. Госпитальной летальности, тромбозов стентов и геморагических осложнений не было. Авторы сделали вывод, что комбинация хирургических и эндоваскулярных технологий у больных, нуждавшихся в повторной клапанной коррекции и реваскуляризации миокарда, позволяет получить хорошие непосредственные результаты [4].

Еще одна ситуация, при которой гибридная процедура более предпочтительна, это пациенты с «непригодными» для использования в качестве шунтов венами или с проблематичными для шунтирования коронарными артериями (дистальное или многоуровневое поражение). В этих условиях перестает работать 30% венозных шунтов в 1-й год. [18]. При этом БАП со стентированием стентом с лекарственным покрытием может быть лучшим выбором.

Таким образом, сложились определенные показания к проведению гибридного метода лечения при сочетанной патологии [9].

1. Больные с высоким уровнем операционного риска: больные старшего возраста, с низкой фрак-

цией изгнания левого желудочка, легочной и почечной дисфункцией, инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом, необходимостью экстренного хирургического вмешательства.

2. Больные, нуждающиеся в повторных кардиохирургических вмешательствах. У пациентов с клапанной патологией из-за расширения камер сердца полный кардиолиз затруднен [15].
3. Пациенты с «непригодными» для использования в качестве шунтов венами или с проблематичными для шунтирования, так называемыми «пограничными» коронарными артериями (дистальное или многоуровневое поражение, диаметр артерии менее 1,5 мм, интрамуральное залегание артерии).

Двухэтапный метод, предусматривающий временной промежуток между БАП и коррекцией клапанной патологии, мы применяли ранее. Такой же подход первоначально применял John G. Byrne, поскольку в его исследовании 90% пациентов были с острым коронарным синдромом и время между обеими процедурами было необходимо для стабилизации состояния пациента [8]. Однако в последнее время у стабильных пациентов мы стали использовать схему, при которой БАП и протезирование клапана сердца проводилось в один день (метод «1-stop»). В ряде зарубежных сообщений [7, 9, 19] этот метод считается более перспективным и эффективным. Возможным путем является организация так называемой гибридной операционной (табл. 6).

Таблица 6

Результаты применения гибридного метода лечения при сочетанной патологии

Автор	Год	Количество больных	2-этапный метод	«1-stop»	Летальность
John G. Byrne	1997–2003	26	22	4	3,8%
Brinster DR	2003–2006	18	4	14	5,5%
Umakanthan	2006–2008	32	4	28	3,1%

Различные подходы к гибриднему методу лечения требуют различных схем дезагрегантной терапии. При 2-этапном методе, как и большинство других авторов, мы использовали схему с клопедогрелем, с отменой за 2–3 сут до операции в условиях ИК. В нашем наблюдении мы не отмечали значимой кровоточивости во время операции. Каких-либо серьезных осложнений, связанных с дезагрегантной терапией, не было. Этот метод применяют и зарубежные авторы. В этих исследованиях пациенты получали аспирин и клопедогрель в период меж-

ду БАП и коррекцией клапана. Отмечалась повышенная кровоточивость после операции, 2 реторакотомии, потребовалось переливание крови у большинства больных [8, 9]. Возможно, такое увеличение числа осложнений связано с более агрессивной дезагрегантной терапией, что, в свою очередь, объясняется тем, что 90% больных были с острым коронарным синдромом). Из этого был сделан вывод, что в данной ситуации лучше или увеличить срок между процедурами, так чтобы клопедогрель мог быть отменен (три–шесть месяцев для стента с лекарственным покрытием), или значительно сократить срок (до 6 ч), так чтобы действие клопедогреля наступило после протезирования клапана. Таким образом, появился метод «1-stop», который позволяет уменьшить риск кровотечения, и состоит в том, чтобы сократить время между БАП и операцией до 6 ч, так чтобы эффект клопедогреля наступил, как только закончится операция в условиях ИК [9]. Brinster применил метод «1-stop» у 14 больных и получил превосходные результаты. Все его пациенты получили стандартные дозы антикоагулянтных препаратов (клопедогрель, аспирин), авторы не имели ни одной реторакотомии по поводу кровотечения, только 4 больным из 14 потребовалось послеоперационное переливание крови [7]. При методе «1-stop» мы не назначали клопедогрель перед операцией, используя схему с в/в назначением гепарина до БАП, с коррекцией дозы в зависимости от АСТ (целевой уровень 250 с при БАП). Эта схема позволяет контролировать свертывающую систему крови и избежать осложнений, связанных с повышенной кровоточивостью или тромбозом стентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с наличием нескольких факторов риска, особенно старше 70 лет, гибридный метод лечения позволяет значительно снизить послеоперационную летальность.
2. Получены хорошие отдаленные результаты применения гибридного метода лечения у возрастных больных. Пятилетняя выживаемость – 86,3%. Подавляющее большинство больных отмечает значимое улучшение самочувствия. В отдаленном периоде не было ни одного случая инфаркта миокарда.
3. При применении определенной схемы дезагрегантной терапии на различных этапах гибридного метода лечения нет опасности выраженной коагулопатии и значимого кровотечения. При нейтрализации гепарина протамином не отмечено случаев тромбоза стентов.
4. Метод «1-stop» представляется более быстрым и перспективным, поскольку уменьшает риск кровотечений, сокращает сроки госпитализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алесян Б.Г., Скопин И.И., Никитина Т.Г., Капутин М.Ю. и др.* Коронарная ангиопластика в этапном лечении больных приобретенными пороками сердца в сочетании с ИБС // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. № 2. С. 72–75.
2. *Бокерия Л.А., Цукерман Г.И., Скопин И.И., Камбаров С.Ю. и др.* Артериальная реваскуляризация миокарда у больных с приобретенными пороками сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. № 6. С. 113–115.
3. *Бокерия Л.А., Газал Белал.* Непосредственные результаты и факторы риска ранней смертности при операциях протезирования аортального клапана и реваскуляризации миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 6. С. 41–46.
4. *Караськов А.М., Осиев А.Г., Лавинюков С.О. и др.* Комбинированный подход к повторной клапанной коррекции у больных, нуждающихся в коронарной реваскуляризации // Материалы XIV ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010. С. 13.
5. *Скопин И.И., Никитина Т.Г., Капутин М.Ю., Грошева Т.В. и др.* Статистический анализ факторов риска ранней госпитальной летальности при сочетанных операциях коррекции клапанных пороков сердца и аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. № 2. С. 75–78.
6. *Цукерман Г.И.* Развитие хирургии приобретенных пороков сердца в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева // Груд. и серд.-сосуд. хирургия. 1999. № 6. С. 20–29.
7. *Brinster D.R., Byrne M., Rogers C.D., Baim D.S. et al.* Effectiveness of same day percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive aortic valve replacement for aortic stenosis and moderate coronary disease («hybrid approach») // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. P. 1501–1503.
8. *Byrne J.G., Leacche M., Unic D., James D. Rawn et al.* Staged initial percutaneous coronary intervention followed by valve surgery («hybrid approach») for patients with complex coronary and valve disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. P. 14–18.
9. *Byrne J.G., Leacche M., Vaughan D.E., Zhao D.X.* Hybrid Cardiovascular Procedures // *J. Am. Coll. Cardiol. Intv.* October 1, 2008. Vol. 1 (5). P. 459–468.
10. *Carlo de Vincentiis, Alessia B. Kunkl, Santi Trimarchi., Piervincenzo Gagliardotto et al.* Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Is Biologic Valve the Unique Solution? // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 85. P. 1296–1301.
11. *David M. Shahian, Sean M. O'Brien, Giovanni Filardo et al.* The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 30 – Valve Plus Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2009. Vol. 88. P. 43–62.
12. *Edwards F.H., Peterson E.D., Coombs L.P., DeLong E.R. et al.* Prediction of operative mortality after valve replacement surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. P. 885–892.
13. *Galloway A.C., Colvin S.B., Grossi E.A., Bauman F.G., Sabban Y.P. et al.* Ten-year experience with aortic val-

- ve replacement in 482 patients 70 years of age or older: operative risk and long-term results // *Ann. Thorac. Surg.* 1990. Vol. 49. P. 84–91.
14. *Gorav Ailawadi, Brian R. Swenson., Micah E. Girotti, Leo M. Gazoni et al.* Mitral Valve Repair Superior to Replacement in Elderly Patients? // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 77–86.
 15. *Hannan E.L., Wu C., Bennett E.V., Carlson R.E. et al.* Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83. P. 921–929.
 16. *Jamieson W.R. Eric, Fred H. Edwards, Marc Schwartz et al.* Risk stratification for cardiac valve replacement. National Cardiac Surgery Database // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 67. P. 943–951.
 17. *Larry Z. Bloomstein., Isaac Gielchinsky, Alan D. Bernstein, Victor Parsonnet et al.* Aortic valve replacement in geriatric patients: determinants of in-hospital mortality // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. P. 597–600.
 18. *Magee M.J., Alexander J.H., Hafley G., Bruce Ferguson T. et al.* Coronary artery bypass graft failure after on-pump and off-pump coronary artery bypass: findings from PREVENT IV // *Ann Thorac Surg.* 2008. Vol. 85. P. 494–499.
 19. *Ramanan Umakanthan, Marzia Leacche., Petracek M.R., Zhao D.X. et al.* Combined PCI and Minimally Invasive Heart Valve Surgery for High-Risk Patients // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2009. Vol. 11. P. 492–498.

УСКОРЕННОЕ ГУМОРАЛЬНОЕ ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СЕРДЦА

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П.,
Татиевская З.В., Шумаков Д.В.*

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

В статье приводится случай ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием морфологических и иммуногистохимических особенностей, выявленных при исследовании эндомиокардиального биоптата и миокарда аллотрансплантата, удаленного при аутопсии.

Ключевые слова: аллотрансплантат сердца, ускоренное гуморальное отторжение, антитело-обусловленное отторжение, иммунофлюоресценция.

ACCELERATED HUMORAL (ANTIBODY-MEDIATED) REJECTION OF THE CARDIAC ALLOGRAFT (A CASE REPORT)

*Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Iljinsky I.M., Mogeiko N.P.,
Tatievskaya Z.V., Shumakov D.V.*

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

In the article there is described the case of the accelerated humoral (antibody-mediated) rejection of the cardiac allograft with morphologic and immunohistochemical details revealed at the investigation of the endomyocardial biopsy and myocardial autopsy.

Key words: cardiac allograft, accelerated humoral rejection, antibody-mediated rejection, immunofluorescence.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время современные режимы иммуносупрессивной терапии позволяют эффективно предупреждать и купировать кризы отторжения клеточного типа [5]. На фоне этих успехов проблема гуморальной иммунной реакции организма реципиента в ответ на внедрение чужеродных антигенов, в частности аллотрансплантата сердца, приобретает наибольшую актуальность. Известно, что данный тип отторжения тяжело поддается терапии, связан с плохим прогнозом для функции трансплантата, ускоренным развитием болезни коронарных артерий пересаженного сердца, а также нередко приводит к смерти реципиента [8, 14, 20, 22].

За последние двадцать лет были достигнуты значительные успехи в понимании этиологии данного осложнения. Гуморальное отторжение развивается вследствие появления антител, направленных прежде всего к антигенам гистосовместимости донора.

Антитела могут появляться в процессе жизни реципиента в результате гемотрансфузий, повторных трансплантаций, а у женщин – в результате беременности, либо возникают *de novo* после пересадки органа. Кроме того, показана роль антител, направленных к антигенам эндотелия сосудов [7], системе ABO [19], сердечному миозину и виментину [16, 18, 25]. Несмотря на это, проблема постановки диагноза гуморального отторжения остается актуальной, диагностические критерии и их интерпретация широко обсуждаются. Согласно рекомендациям Международного общества по трансплантации сердца и легких (ISHLT), сначала предлагается оценивать морфологическую картину эндомиокардиальной биопсии и только при наличии признаков гуморального отторжения проводить дальнейшее иммуногистохимическое исследование. Однако в работе E.H. Hammond с соавт. (2005) на материале более 3000 эндомиокардиальных биоптатов

Статья поступила в редакцию 29.03.11 г.

*Контакты: Куприянова Анна Геннадиевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии.
Тел. 8-916-353-76-06, e-mail: annak2003@bk.ru*

была продемонстрирована неэффективность данного подхода, так как в результате недостаточной специфичности такого морфологического показателя, как набухание эндотелия, с одной стороны, и недостаточной чувствительности такого показателя, как внутрисосудистое скопление макрофагов, – с другой, велика вероятность ложноотрицательного результата.

По своему характеру гуморальное отторжение, как и клеточное, может быть сверхострым, ускоренным и острым. Кроме того, аллотрансплантат неизбежно подвергается воздействию хронического отторжения, патогенез и морфогенез которого остаются дискуссионными.

В настоящее время достаточно подробно описано сверхострое отторжение [24], подавляющая часть работ посвящена острому отторжению, и лишь незначительное число исследований касается ускоренного отторжения [12, 14]. Скорее всего, часть случаев не распознается клиницистами, так как в течение первой недели после пересадки (ускоренное отторжение может развиваться в период от 24 ч до 7 дней после операции) велик риск развития неиммунных осложнений со сходными клиническими проявлениями [10]. В связи с этим своевременная и правильная постановка диагноза необходима для выбора адекватной тактики лечения пациента. Следует отметить, что работы, в которых бы подробно рассматривалась морфологическая и иммуногистохимическая картина данного осложнения, в доступной нам литературе не встречались. Приводим случай ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием морфологических и иммуногистохимических особенностей, выявленных при исследовании эндомикардиального биоптата и миокарда аллотрансплантата, удаленного при аутопсии.

Больная М. 49 лет поступила в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова с диагнозом «идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия». Второго ноября 2010 г. ей была выполнена ортотопическая аллотрансплантация сердца. Лимфоцитотоксический тест на выявление предрасполагающих антител к антигенам донора (PRA) не выполнялся. Больная была экстубирована в операционной и переведена в отделение реанимации с удовлетворительными показателями центральной гемодинамики (ЧСС – 105, АД – 145/83, ДЗЛК – 7, ДЛА – 43/28/19, СВ/СИ – 8,0/4,5) на инфузии адреналина в дозе 27 нг/кг/мин и добутрекса – 8 мкг/кг/мин. Исходно у больной отмечалась легочная гипертензия (ДЛА 35/22), требующая применения периферических вазодилататоров. До восьмого ноября 2010 г. пациентка находилась в стабильном состоянии в отделении реанимации, где в плановом порядке была выполнена эндомикардиальная биопсия, за-

тем больная переведена в отделение сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения в удовлетворительном состоянии. Гемодинамика поддерживалась инфузией добутрекса 2,9 мкг/кг/мин. Проводилась плановая иммуносупрессивная терапия: програф 1,0 мг × 2 р/д, майфортик 720 мг × 2 р/д, метипред 8 мг × 2 р/д, вводился вазопростан 3,3 нг/кг/мин.

На следующий день, в 7.15 у больной появилась выраженная одышка с последующей потерей сознания и остановкой кровообращения. Были начаты реанимационные мероприятия, пациентка переведена в отделение реанимации, где удалось восстановить сердечную деятельность. Гемодинамику поддерживали инфузией адреналина – 82 нг/кг/мин, добутрекса – 5,7 мкг/кг/мин. На этом фоне АД – 110/65, ЦВД – 8, ЧСС – 142 уд. в мин. На ЭКГ выявлены острые очаговые изменения по передней перегородочной, верхушечной, боковой стенкам. В 11 ч отмечена постепенно нарастающая гипотония, сопровождавшаяся брадикардией. В связи с этим начаты реанимационные мероприятия в полном объеме, продолжавшиеся в течение 50 мин, без эффекта. В 12.10 констатирована смерть.

МЕТОДЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндомикардиальный биоптат и материал аллотрансплантата сердца, полученный при аутопсии, для гистологического исследования фиксировали в нейтральном формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином / эозином и трихромом по Массону. Оценку гуморального отторжения проводили на криостатных препаратах с помощью прямого и непрямого метода иммунофлюоресценции. Подробное описание методики представлено нами ранее [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологических признаков гуморального отторжения (резкое набухание и активация эндотелия сосудов; периваскулярный круглоклеточный инфильтрат и внутрисосудистое скопление макрофагов) в эндомикардиальном биоптате выявлено не было. При гистологическом исследовании трех фрагментов миокарда обнаружена умеренная активация эндотелия сосудов, что часто встречается в биоптатах раннего посттрансплантационного периода. Кроме того, имела место диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками без повреждения кардиомиоцитов, что соответствовало диагнозу «острое клеточное отторжение 1В», согласно

Станфордской классификации 1990 г. (рис. 1). Данная степень отторжения, как известно, не требует проведения пульс-терапии.

Однако при иммунофлюоресцентном исследовании биоптата были обнаружены выраженные признаки гуморального отторжения: тотальная фиксация C3d и C4d (рис. 2, А, Б) компонентов комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда, а также фиксация IgG в стенках значительного числа капилляров (рис. 3).

Кроме того, в зоне капилляров была отмечена фиксация субкласса иммуноглобулина G – IgG3. Иммуноглобулин класса M выявлен в небольшом количестве, преимущественно в виде тонких, нежных отложений на поверхности отдельных эндотелиальных клеток (рис. 4).

Такое явное преобладание IgG-антител было расценено как свидетельство развития вторичного иммунного ответа. Были также обнаружены крупные очаги линейной фиксации фибрина в стенках капилляров миокарда с выпадением в интерстиций, что является свидетельством повреждения сосудистой стенки [3] (рис. 5).

На основании иммунофлюоресцентного исследования был поставлен диагноз гуморального отторжения (AMR-I).

Исследование миокарда аллотрансплантата (аутопсийный материал) подтвердило поставленный диагноз. В левом желудочке были выявлены множественные васкулиты с инфильтрацией стенок мононуклеарными клетками и/или наличием их в просвете сосудов (рис. 6, 7), в просвете ряда сосудов обнаружены стазы крови и свежие рыхлые тромбы (рис. 8).

Помимо лимфоцитов и макрофагов, которые являются маркерами острого гуморального отторжения, в составе клеточных элементов было обнаружено значительное количество плазматических клеток разной степени зрелости. Кроме того, в зонах интерстициального инфильтрата также были обнаружены плазматические клетки, находящиеся на разных стадиях созревания: от плазмобластов до плазмочитов (рис. 9).

При иммунофлюоресцентном исследовании левого желудочка, так же, как и при исследовании эндомикардиальной биопсии, была обнаружена развернутая картина тяжелого гуморального отторжения: фиксация компонентов комплемента на эндотелии всех капилляров, артериол, артерий и вен. Причем в значительной части артерий отмечали явления эндотелиоза (рис. 10, 11).

Помимо фиксации иммуноглобулина G в стенках растянутых капилляров и артериол миокарда, как это было при исследовании материала биопсии, в миокарде левого желудочка выявляли обширные участки кардиомиоцитов, пропитанных

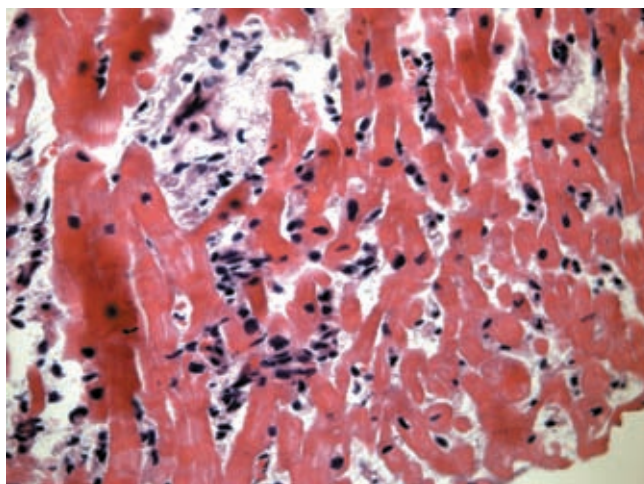


Рис. 1. Эндомикардиальная биопсия на шестые сутки после трансплантации сердца. Лимфоидноклеточная инфильтрация в интерстиции миокарда. Острое отторжение 1в. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

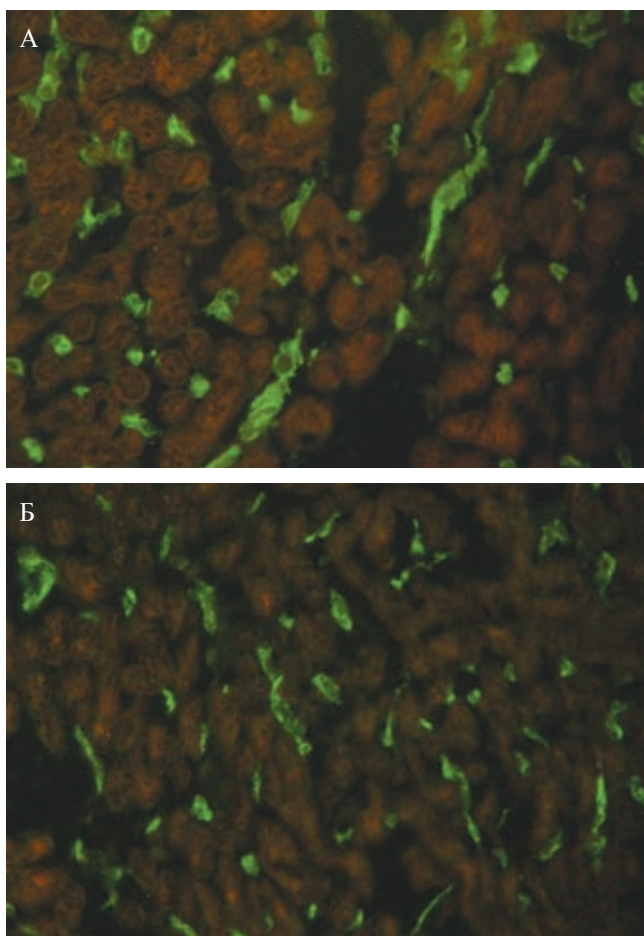


Рис. 2. Эндомикардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. А) Фиксация C3d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Криостатный срез. Прямой метод иммунофлюоресценции. Б) Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

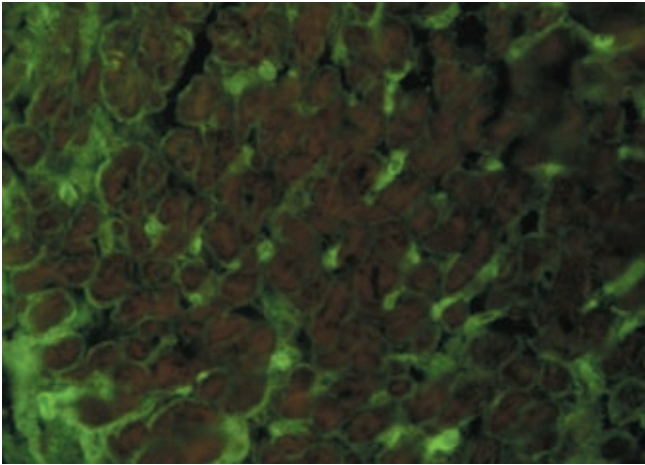


Рис. 3. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Фиксация IgG в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

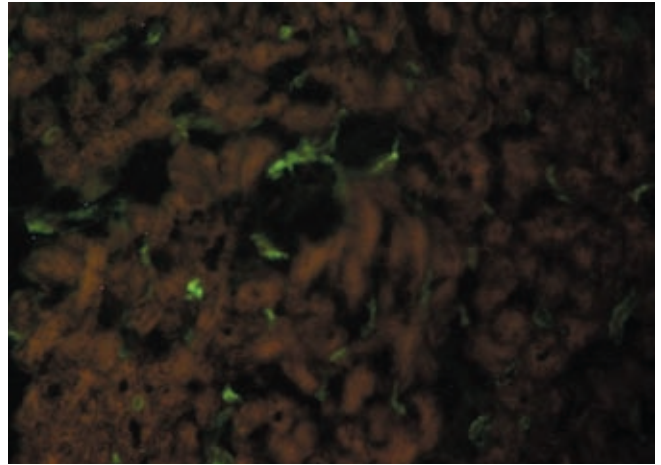


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Фиксация IgM на эндотелии капилляров миокарда. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

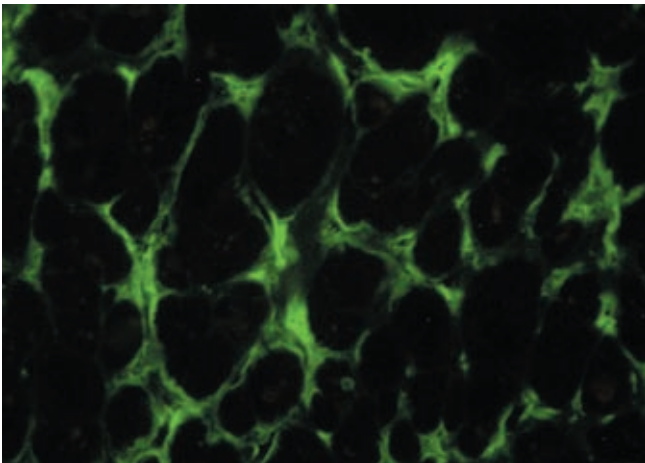


Рис. 5. Эндомиокардиальная биопсия. Шестые сутки после аллотрансплантации сердца. Пропитывание стенок капилляров фибрин-фибриногеном с выпадением в интерстиций. Криостатный срез, прямой метод иммунофлюоресценции. $\times 400$

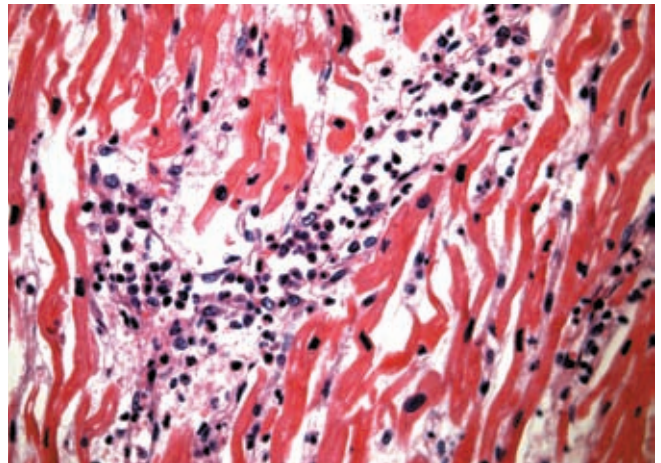


Рис. 6. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Воспалительная инфильтрация в стенке сосудов миокарда. Скопление мононуклеарных клеток в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

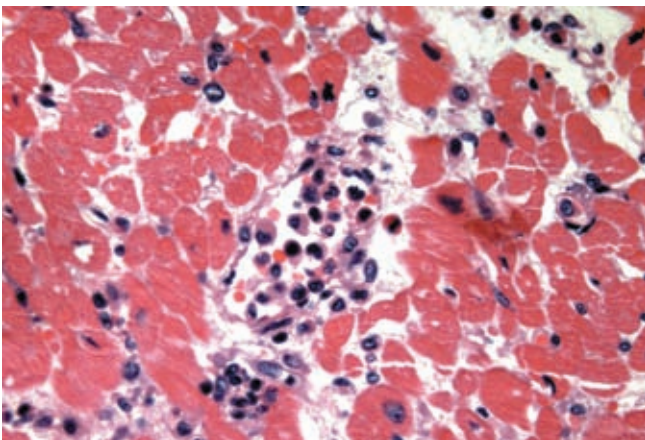


Рис. 7. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Скопление мононуклеарных клеток в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

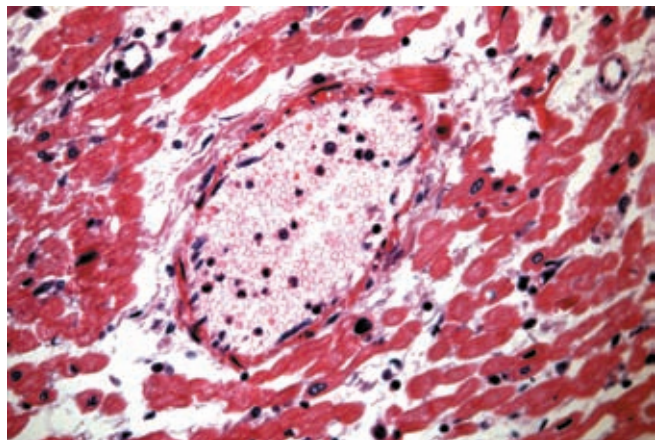


Рис. 8. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Свежий тромб, обтурирующий просвет артерии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

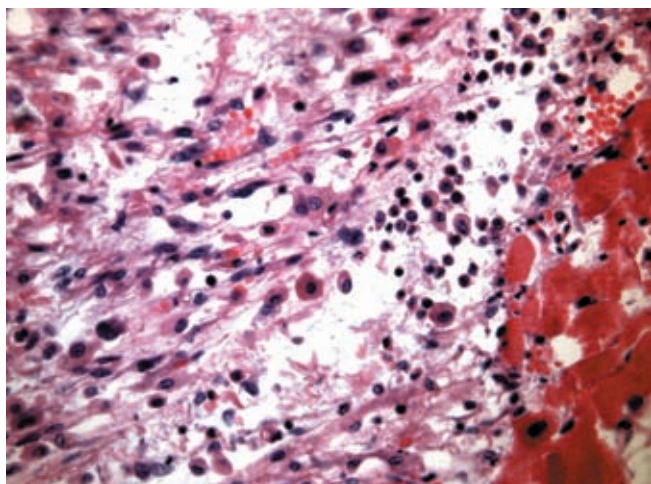


Рис. 9. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Инфильтрация интерстиция мононуклеарными клетками, преимущественно макрофагами и клетками плазматического ряда. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

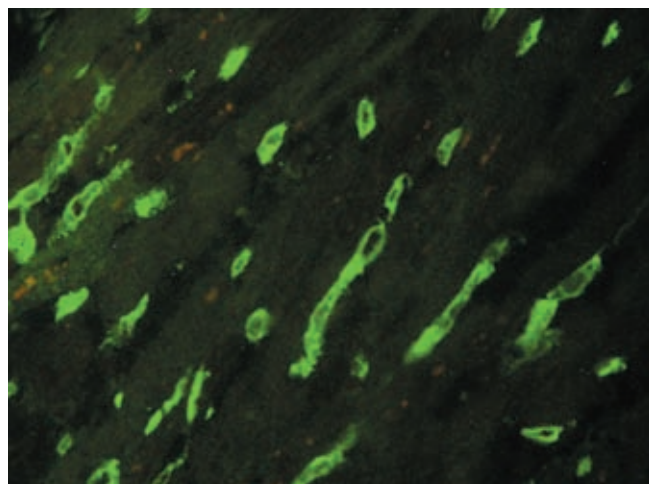


Рис. 10. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Фиксация C3d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

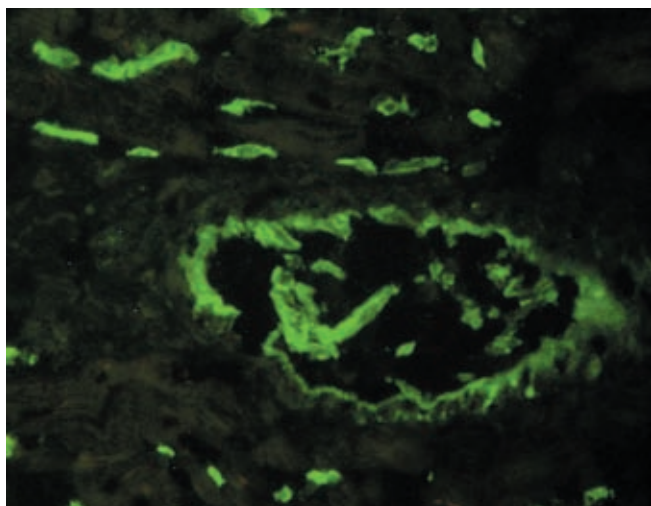


Рис. 11. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Фиксация C4d-компонента комплемента в интима и на эндотелии артерии, в стенках капилляров и артериол миокарда. Явление эндотелиоза. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

иммуноглобулином данного класса. Этот факт является следствием нарушения проницаемости клеточной мембраны и неизбежно ведет к гибели клетки (рис. 12).

Иммуноглобулин М выявляли на эндотелии капилляров лишь в небольшом количестве, что не характерно для реакции, развивающейся по типу первичного иммунного ответа. В частности, в своих предыдущих работах, посвященных обобщению результатов исследования значительного количества материала эндомикардиальных биоптатов реципиентов сердца, мы отмечали, что острое гуморальное отторжение в подавляющем числе случа-

ев характеризуется появлением прежде всего антител именно IgM-класса, фиксированных в стенках капилляров миокарда [1]. Следует отметить, что в данном случае, несмотря на небольшое количество фиксированного иммуноглобулина класса М, при исследовании аутопсийного материала было обнаружено довольно много плазматических клеток, содержащих IgM (рис. 13).

Напряженность иммунной реакции подтверждалась также выраженной экспрессией антигенов гистосовместимости первого и второго классов на эндотелии сосудов миокарда, выявленной при обработке тканей левого желудочка соответствующими антителами (рис. 14).

Обработка препаратов антителами против CD68 – маркера макрофагов – позволила визуализировать значительное количество макрофагальных элементов, сконцентрированных в просвете интрамуральных сосудов разного калибра, что является одним из признаков гуморального отторжения (рис. 15).

Фибрин в тканях левого желудочка выявляли как в виде линейной фиксации в стенках капилляров, так и в виде мелкогранулярного преципитата в просвете сосудов. При иммунофлюоресцентном исследовании тканей правого желудочка были обнаружены сходные изменения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение ускоренного отторжения аллотрансплантата сердца с подробным описанием результатов исследования биопсийного и аутопсийного материала подтверждает представление о том, что иммунный ответ сенсibili-

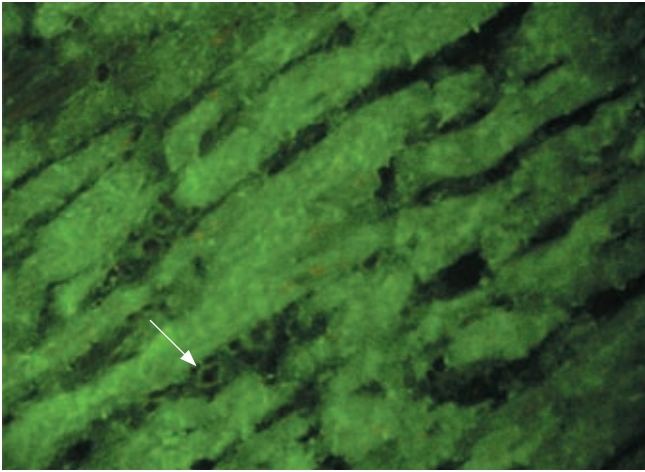


Рис. 12. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Пропитывание кардиомиоцитов иммуноглобулином класса G. Фиксация IgG в стенках растянутых капилляров миокарда (стрелка). Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

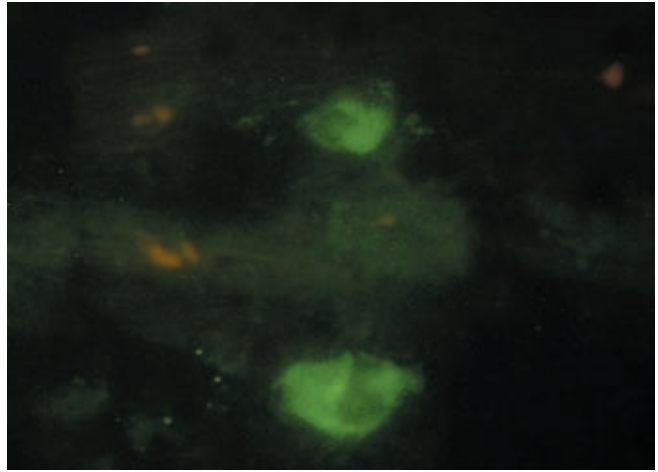


Рис. 13. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Плазматические клетки, синтезирующие IgM. Прямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 1000$

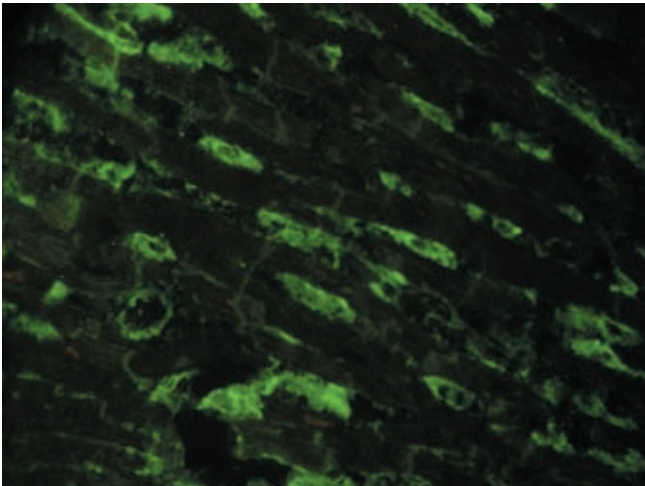


Рис. 14. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Выраженная экспрессия HLA-DR-антигенов на эндотелии капилляров и артериол миокарда. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

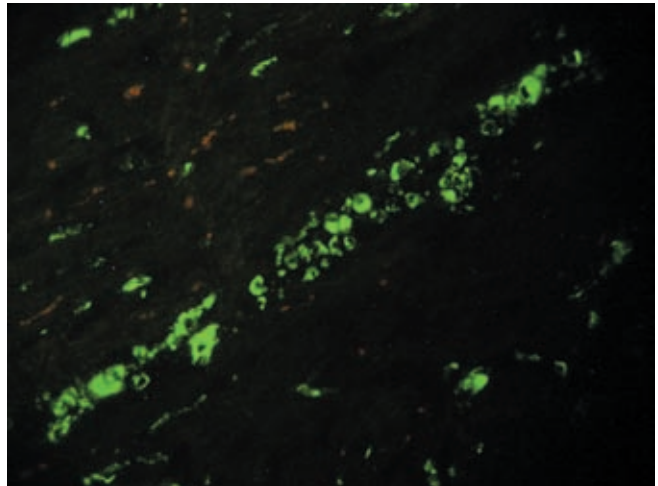


Рис. 15. Миокард аллотрансплантата (секционный материал). Выраженная реакция анти-CD-68-антител с мононуклеарными клетками инфильтрата в просвете сосуда. Непрямой метод иммунофлюоресценции. Криостатный срез. $\times 400$

зированной организма характеризуется быстрой развитием иммунной реакции, широким репертуаром гуморальных механизмов, задействованных в процессе отторжения, а также стремительным нарастанием дисфункции трансплантата. В частности, наличие большого количества фиксированного C3d-компонента комплемента на эндотелии капилляров и артериол свидетельствует о тяжести реакции отторжения. В отличие от C4d-компонента, который не обладает ферментативной активностью и является лишь свидетелем активации каскада комплементзависимого цитолиза, C3d-фрагмент помимо ферментативного участия в реакциях каскада комплемента вносит дополнительный вклад в ак-

тивацию В-клеток [4, 6, 13, 15]. В результате этого формируется положительная обратная связь и происходит многократное усиление повреждающего эффекта, так называемая «feedback loop» [17, 26]. Этот факт подтверждается рядом работ, в которых продемонстрировано, что обнаружение одновременной фиксации C3d и C4d в капиллярах миокарда при мониторинге гуморального отторжения характеризуется более выраженными проявлениями дисфункции трансплантата и худшим прогнозом [21, 23]. Выраженность иммунного ответа в нашем наблюдении подтверждается также обнаружением фиксированных в миокарде антител, относящихся к разным классам: от большого количества

«поздних» высокоспецифичных и высокоаффинных IgG-антител до появления небольшого количества «ранних» IgM-антител. Причем количество IgM-антител, скорее всего, слабо коррелирует с силой иммунного ответа, так как для активации каскада комплемента по классическому пути благодаря пентамерной форме IgM достаточно всего одной молекулы данного класса иммуноглобулина. Кроме того, в пуле антител у реципиентки обнаружены фиксированные на эндотелии капилляров IgG3-антитела, которые, как известно, обладают наилучшей способностью запускать каскад системы комплемента.

Повреждающий эффект при кризе гуморального отторжения может реализовываться не только посредством комплементзависимого цитолиза. В частности, антитела способны стимулировать антителозависимый цитолиз, присоединяясь к антигенам-мишеням посредством Fc-участков и привлекая эффекторные клетки (NK-клетки, нейтрофилы, макрофаги), имеющие на своей поверхности рецепторы к данным Fc-фрагментам [11]. Косвенным подтверждением реализации данного пути в нашем наблюдении является обнаружение в миокарде левого желудочка обширных участков кардиомиоцитов, пропитанных иммуноглобулином класса G, что, как упоминалось выше, является следствием повреждения целостности цитоплазматической мембраны клетки и неизбежно ведет к ее гибели. Этот этап повреждения кардиомиоцитов еще не проявляется некротическими изменениями и не заметен при морфологическом исследовании препарата. Однако функция клетки, в частности способность к сокращению, страдает и при достаточно большом количестве таких кардиомиоцитов проявляется дискинезией миокарда.

С практической точки зрения важным наблюдением является тот факт, что при морфологическом исследовании эндомикардиальной биопсии изменений, характерных для гуморального отторжения, выявлено не было. Скорее всего, при стремительном гуморальном ответе морфологические изменения не успевают развиться в полной мере. Это совпадает с мнением Е.Н. Hammond с соавторами (2005), в работе которых была продемонстрирована недостаточная чувствительность общепринятых гистологических методов исследования и необходимость применения иммунофлюоресцентного метода при постановке диагноза гуморального отторжения. Несоответствие гистологической картины миокарда межжелудочковой перегородки (эндомикардиальные биопсии выполняются со стороны правого желудочка сердца) тем изменениям, которые обнаруживаются при исследовании левого желудочка (аутопсийный материал), уже отмечалось нашими патологами. Данный факт требует дальнейше-

го наблюдения и всестороннего изучения специалистами разных направлений, занимающимися трансплантацией сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на тщательном анализе представленного случая ускоренного отторжения, можно заключить, что при оценке эндомикардиальной биопсии иммунофлюоресцентное исследование должно проводиться параллельно с гистологическим, так как для постановки диагноза гуморального отторжения метод иммунофлюоресценции обладает значительно большей чувствительностью и специфичностью.

Ускоренное отторжение развивается в течение первых дней после аллотрансплантации сердца, характеризуется выраженным иммунным ответом и следующими иммуногистохимическими особенностями: одновременной фиксацией C3d- и C4d-компонентов комплемента в стенках капилляров миокарда, фиксацией в той же локализации иммуноглобулинов, относящихся к разным классам, а также проникновением иммуноглобулина в цитоплазму значительного числа кардиомиоцитов. Клеточный инфильтрат, выявляемый в интерстиции миокарда при гистологическом исследовании, помимо наличия лимфоидных и макрофагальных элементов характеризуется присутствием плазматических клеток, находящихся на разных стадиях созревания. Сходная картина наблюдалась и при исследовании внутрисосудистого скопления клеток.

Для данного типа отторжения характерно стремительное развитие дисфункции трансплантата, что особенно важно с практической точки зрения.

Следует подчеркнуть также, что больным, нуждающимся в трансплантации сердца и находящимся в листе ожидания, необходимо проводить исследование на выявление предсуществующих антител к антигенам донора. Особенно это актуально для женщин-реципиентов, так как данная категория больных находится в группе риска в отношении развития кризов отторжения (как гуморального, так и клеточного типов). В случае подозрения на развитие ускоренного криза отторжения необходимо выполнять экстренную эндомикардиальную биопсию. Клиницисты должны помнить о риске развития ускоренного отторжения у больных с аллотрансплантатом сердца и иметь в арсенале средства, применяемые при купировании кризов отторжения гуморального типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А. и др.* Опыт использования иммуногистохимического ме-

- тода исследования эндомикардиальных биопсий в диагностике отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 30–36.
2. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В.* Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца в клинике // Очерки клинической трансплантологии / Под редакцией С.В. Готье. М., 2009. С. 285–324.
 3. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
 4. *Bradbery L.E., Kansas G.S., Levy S. et al.* The CD19/CD21 signal transducing complex of human B lymphocytes includes the target of antiproliferative antibody-1 and Leu-13 molecules // *J. Immunol.* 1992. Vol. 149. P. 2841–2850.
 5. *Cogert G.A., Subherwal S., Wu G. et al.* Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection // *J. Heart Lung Transplant.* 2003. Vol. 22. S. 119–142.
 6. *Dempsey P.W., Allison M.E.D., Akkaraju S. et al.* C3d of complement as a molecular adjuvant: Bridging innate and acquired immunity // *Science.* 1996. Vol. 271. P. 348–350.
 7. *Dunn M.J., Crisp S.J., Rose M.L. et al.* Antiendothelial antibodies and coronary artery disease after cardiac transplantation // *Lancet.* 1992. Vol. 339. P. 1566–1570.
 8. *Fishbein M.C., Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy // *Curr Opin Cardiol.* 2004 Mar. Vol. 19 (2). P. 166–169.
 9. *Hammond E.H., Stehlik J., Snow G.* Utility of Histologic Parameters in Screening for Antibody-Mediated Rejection of Cardiac Allograft: A Study of 3170 Biopsies // *J. Heart Lung Transplant.* 2005. Vol. 24. P. 2015–2021.
 10. *Ibrahim M., Hendry P., Masters R. et al.* Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature // *Can. J. Cardiol.* 2007, April. Vol. 23 (5). P. 363–367.
 11. *Lee C-Y., Reynolds M., Garyu G., Baldwin W.M.III. et al.* The involvement of FcR mechanisms in antibody-mediated rejection // *Transplantation.* 2007. Vol. 84. P. 1324–1334.
 12. *Leech S.H., Rubin S., Eisen H.J. et al.* Cardiac transplantation across a positive prospective lymphocyte cross-match in sensitized recipients // *Clin. Transplant.* 2003. Vol. 17 (Suppl. 9). P. 17–26.
 13. *Matsumoto A.K., Kopicky-Burd J., Carter R.H. et al.* Intersection of the complement and immune systems: a signal transduction complex of the B lymphocyte-containing complement receptor // *J. Exp. Med.* 1991; Jan 1. Vol. 173 (1). P. 55–64.
 14. *Michaels P.J., Espejo M.L., Kobashigawa J. et al.* Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease // *J. Heart Lung Transplant.* 2003; Jan. Vol. 22 (1). P. 58–69.
 15. *Minami K., Murata K., Lee C-Y. et al.* C4d deposition and clearance in cardiac transplants correlates with alloantibody levels and rejection in rats // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6 (5). P. 923–932.
 16. *Morgun A., Shulzhenko N., Unterkircher C.S. et al.* Pre- and post-transplant anti-myosin and anti-heart shock protein antibodies and cardiac transplantation outcome // *J. Heart Lung Transplant.* 2004; Feb. Vol. 23 (2). P. 204–209.
 17. *Murata K., Baldwin W.M.III.* Mechanisms of complement activation, C4d deposition, and their contribution to the pathogenesis of antibody mediated rejection // *Transplant Rev (Orlando).* 2009 July. Vol. 23 (3). P. 139–150.
 18. *Nath D.S., Basha H.I., Tiriveedhi V. et al.* Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy // *J. Heart Lung Transplant.* 2010, Nov. Vol. 29 (11). P. 1277–1285.
 19. *Patel N.D., Weiss E.S., Cameron D.E., Vricella L.A.* ABO-incompatible heart transplantation in infants: analysis of the united network for organ sharing database // *J. Heart Lung Transplant.* 2008, Oct. Vol. 27 (10). P. 1085–1089.
 20. *Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K. et al.* Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection // *Transplantation.* 2000. Vol. 70. P. 1055–1059.
 21. *Tan C.D., Sokos G.G., Pidwell D.J. et al.* Correlation of donor-specific antibodies, complement and its regulators with graft dysfunction in cardiac antibody-mediated rejection // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (9). P. 2075–2084.
 22. *Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. et al.* Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection // *J. Heart Lung Transplant.* 2000. Vol. 19. P. 518–521.
 23. *Rodriguez E.R., Skojec D.V., Tan C.D. et al.* Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: Evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2778–2785.
 24. *Rose M.L., Cooper D.K., Human P.A. et al.* Histopathology of hyperacute rejection of the heart: experimental and clinical observations in allografts and xenografts // *J. Heart Lung Transplant.* 1991, Mar-Apr. Vol. 10 (2). P. 223–234.
 25. *Warraich R.S., Pomerance A., Stanley A. et al.* Cardiac myosin autoantibodies and acute rejection after heart transplantation in patients with dilated cardiomyopathy // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 1609–1617.
 26. *Wehner J.R., Morrell C.N., Rodriguez E.R. et al.* Immunological Challenges of Cardiac Transplantation: the need for better animal models to answer current clinical questions // *J. Clin. Immunol.* 2009, Nov. Vol. 29 (6). P. 722–729.

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

*Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Катрич А.Н.,
Быков М.И., Порханов В.А.*

Краснодарская краевая клиническая больница им. С.В. Очаповского, Краснодар

Желчные осложнения в виде затеков и стриктур являются важной причиной заболеваемости и смертности после трансплантации печени. Их частота колеблется от 5 до 20%. В большинстве случаев желчные осложнения могут быть излечены эндоскопически и методами интервенционной радиологии. Эта статья о клиническом случае ортотопической трансплантации печени с билиарной реконструкцией «конец в конец», осложненной желчными затеками и стриктурой анастомоза. Хирургическая коррекция осложнений эффекта не принесла. Применены малоинвазивные методы. Получен положительный клинический результат с использованием интервенционной радиологии при протезировании общего желчного протока.

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарные осложнения, стриктура желчных протоков, интервенционная радиология, протезирование общего желчного протока.

MINIINVASIVE METHODS IN THE TREATMENT OF BILIARY COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

*Popov A.Y., Lishchenko A.N., Davydenko M.N., Katrich A.N.,
Bykov M.I., Porkhanov V.A.*

S.V. Ochapovsky Krasnodar regional clinical hospital, Krasnodar

Complications of the biliary tract like bile leaks, strictures are an important cause of morbidity and mortality after liver transplantation. The frequency of such complications ranges from 5 to 25%. In most cases, biliary complications can be treated by endoscopy and/or methods of interventional radiology. This article is about the clinical case of liver transplantation with duct-to-duct biliary reconstruction, complicated by bile leaks, biliary tract stricture. Surgical correction of complications was ineffective. We used miniinvasive methods and got positive clinical outcome after radiology intervention for prosthetics of the common bile duct.

Key words: liver transplantation, biliary complications, interventional radiology, prosthetics of the common bile duct.

Трансплантация печени сопряжена с вероятностью осложнений как хирургического, так и нехирургического профиля. Чаще всего встречаются нарушения билиарного пассажа [1–9]. Предпосылками для этого служат различные факторы. Среди них нарушения белкового обмена с преобладанием катаболизма в раннем послеоперационном периоде и как следствие снижение репаративных возможностей. Другие причины связаны с техническими

сложностями формирования герметичного микрохирургического билиарного анастомоза. Наш клинический пример о пациентке с подобными проблемами.

Больная Р., 39 лет, поступила в Краснодарскую краевую клиническую больницу им. С.В. Очаповского 16.09.10 г. для трансплантации печени. В ходе предварительного обследования установлен клинический диагноз: «цирроз печени смешанного генеза

Статья поступила в редакцию 14.03.11 г.

Контакты: Лищенко Алексей Николаевич, к. м. н., врач-хирург хирургического отделения № 1 ККБ.

Тел. +7-918-37-55-715

(токсический + аутоиммунный), класс C по Child-Pugh (MELD 11 баллов), активная фаза». Осложнения: портальная гипертензия, декомпенсированная; асцит, варикозное расширение вен пищевода 1-й степени, гепатоцеллюлярная недостаточность 1–2-й степени, печеночная энцефалопатия 1-й степени, портальная гастропатия, почечная дисфункция.

16.09.2010 г. выполнена ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в модификации Piggy-back с кавакавальным анастомозом «конец в бок». Особенностью трансплантата являлась дополнительная левая печеночная артерия, отходящая от левой желудочной артерии. В этой связи артериальный анастомоз сформирован между общей печеночной артерией реципиента и чревным стволом трансплантата. Билиарный анастомоз сформирован конец в конец между холедохами трансплантата и реципиента.

ПГИ № 23456-67 от 22.09.10. Крупнонодулярный цирроз печени, индекс активности 3, в относительно сохранных отделах выраженный жировой гепатоз.

В раннем послеоперационном периоде у больной на фоне коагулопатии по поддиафрагмальному дренажу до 2100 мл геморрагического отделяемого. Диагностировано внутрибрюшное кровотечение, по поводу которого 17.09.10 предпринята релапаротомия, гемостаз, ревизия, санация, дренирование брюшной полости. Кровотечение было диффузным. Гемостаз аргон-усиленной коагуляцией, пластинами Тахокомба. Пульсация печеночных артерий пальпаторно ослаблена. С целью исключения возможного тромбоза общей печеночной артерии анастомоз ревизован через культю селезеночной артерии трансплантата. Кровоток сохранен.

Послеоперационный период на вторые сутки после трансплантации печени осложнился острым передне-перегородочным инфарктом миокарда. На этом фоне отмечались миокардиальная слабость, связанная с ней левожелудочковая недостаточность, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность. На фоне проводимой иммуносупрессии Прографом по 1 мг 2 раза в сутки и Метипредом 20 мг (5 таблеток) в сутки зафиксирован прокальцитонин тест более 10 нг/мл, лейкоцитоз до 27×10^9 /л. Иммуносупрессия отменена на 2 дня, назначена антибактериальная терапия Меронемом по 1 г 3 раза и Зивоксом по 600 мг 2 раза в сутки. На этом фоне у пациентки прогрессировала почечная дисфункция (мочевина до 32 ммоль/л, креатинин до 450 мкмоль/л). В связи с этим выполнялись сеансы эфферентной терапии.

Из-за дыхательной недостаточности проводилась искусственная вентиляция легких через тра-

хеостому, наложенную дилатационным способом под контролем трахеобронхоскопии.

Обнаруженное жидкостное скопление в полости малого таза дренировано под УЗ-контролем. По дренажам из подпеченочного пространства и таза поступало серозно-геморрагическое отделяемое с примесью желчи, по мере прекращения отделяемого дренажи удалены. В подпеченочном пространстве визуализирована гематома в стадии организации, что подтверждено диагностической пункцией под УЗ-контролем.

После деканюляции у пациентки сохранялась энцефалопатия интоксикационного генеза, что потребовало продолжить лечение в реанимации.

К 18-м сут после ОТП состояние больной улучшилось, переведена в хирургическое отделение.

Из-за лабораторного синдрома холестаза пациентке выполнили МРТ билиарного дерева, констатирован блок средней трети холедоха (рис. 1). При всех контрастных исследованиях видны сохранившиеся пузырьные протоки трансплантата и реципиента.



Рис. 1. Реконструкция МРТ билиарного дерева: а – зона стриктуры и несостоятельности шва холедоха; б – подпеченочная билома

На УЗИ и КТ определялись жидкостные скопления брюшной полости, окологепаточного пространства. В этой связи под УЗ-контролем выполнялись пункционные дренирования жидкостных скоплений с серозно-геморрагическим отделяемым, желчью. В результате этапных дренирований удалось малоинвазивно установить дренаж в подпеченочном пространстве к зоне несостоятельности холедохо-холедохоанастомоза (рис. 2).

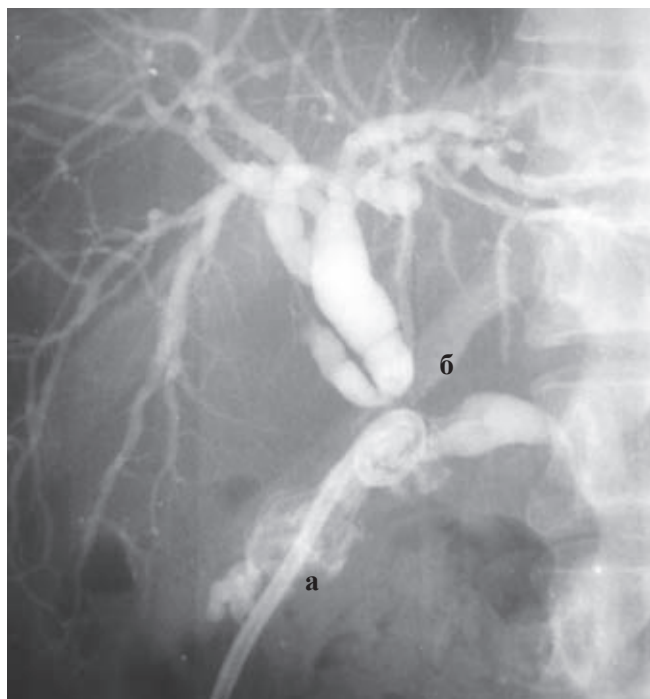


Рис. 2. Фистулограмма после дренирования подпеченочного пространства: а – дренаж установлен через подпеченочное жидкостное скопление; б – зона стриктуры и несостоятельности шва холедоха

Сформировали наружный желчный свищ, ограниченный от остальной брюшной полости.

Параллельно с этим на УЗИ выявлено нарушение артериальной перфузии трансплантата (V_{max} 20 м/с, RI 0,38), что заставило прибегнуть к целиакоангиографии (рис. 3, А). Выявлен критический стеноз в проксимальном отделе чревного ствола, потребовавший баллонной дилатации (рис. 3, Б). В динамике доплерографические характеристики артериального кровотока по основному стволу печеночной артерии улучшились (V_{max} 43 м/с, RI 0,87).

При повторной госпитализации на 75-е сут после ОТП потери по наружному желчному свищу составляли до 800 мл в сутки, компенсируемые пероральным приемом желчи. С целью закрытия желчного свища предпринята попытка оперативного лечения. Однако интраоперационно выявлен мощный инфильтративно-спаечный процесс вокруг холедоха и гнойно-некротической полости, через которую осуществлялся желчеотток. В этой связи операция ограничилась дренированием холедоха Т-образным дренажом (рис. 4).

В послеоперационном периоде наружное желчеистечение достигало 800 мл. По фистулограмме на уровне установленного дренажа выявлена стриктура холедоха.

На 125-е сут после ОТП предпринята попытка эндоскопического стентирования стриктуры холе-

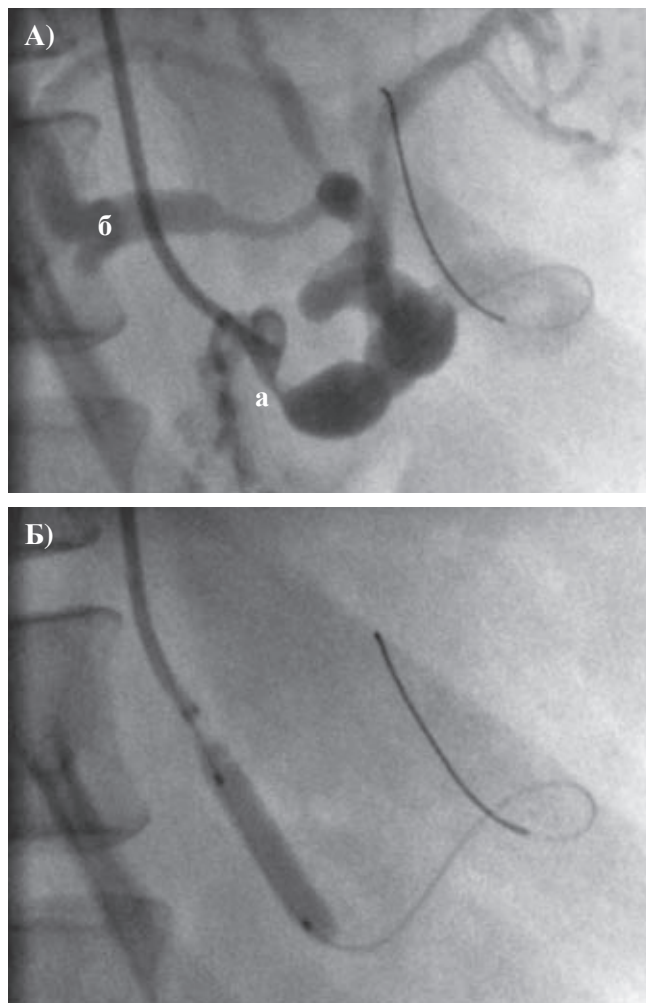


Рис. 3. Целиакограмма. А) Проводник заведен через стенозированное устье в ветви чревного ствола: а – критический стеноз в проксимальном отделе чревного ствола; б – чревный ствол трансплантата. Б) Баллонная дилатация стеноза устья чревного ствола

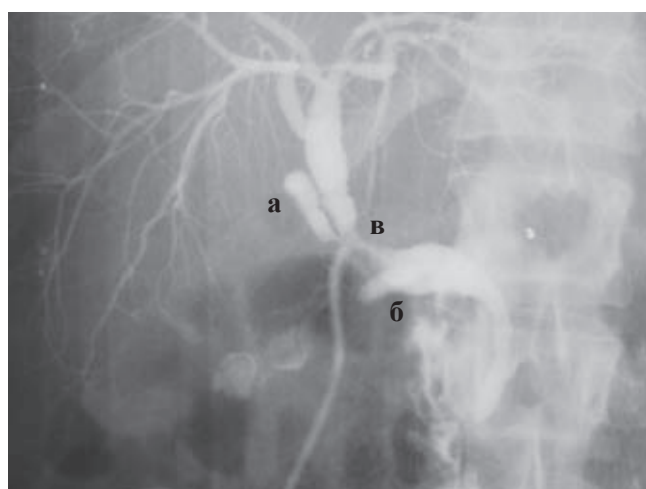


Рис. 4. Фистулограмма после интраоперационного Т-образного дренирования холедоха: а – холедох и пузырный проток трансплантата; б – холедох и пузырный проток реципиента; в – зона стриктуры билиарного анастомоза с установленным Т-образным дренажом

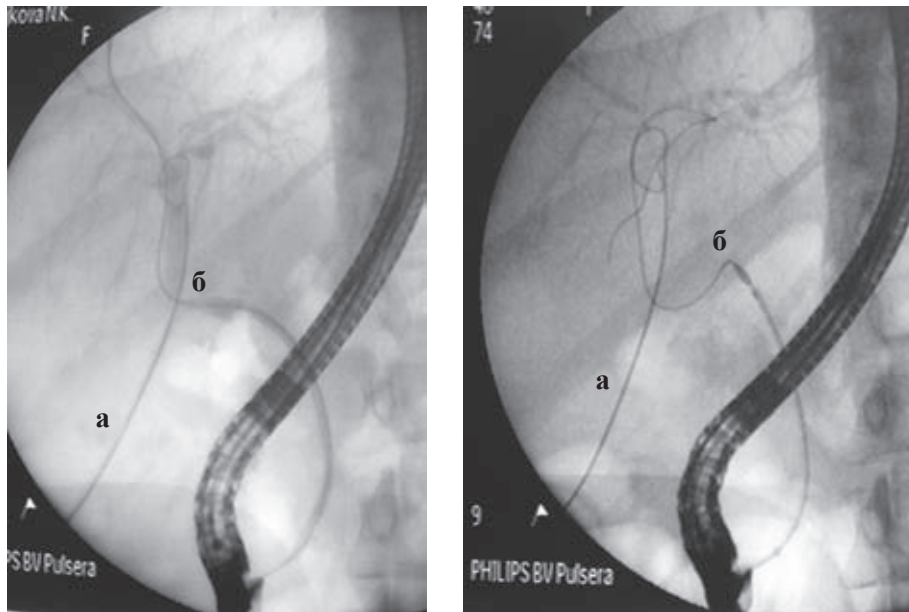


Рис. 5. Фистулограмма этапов эндоскопического стентирования стриктуры холедоха: а – страховочный проводник, заведенный через Т-образный дренаж; б – стент, упирающийся в стриктуру и изгибы холедоха

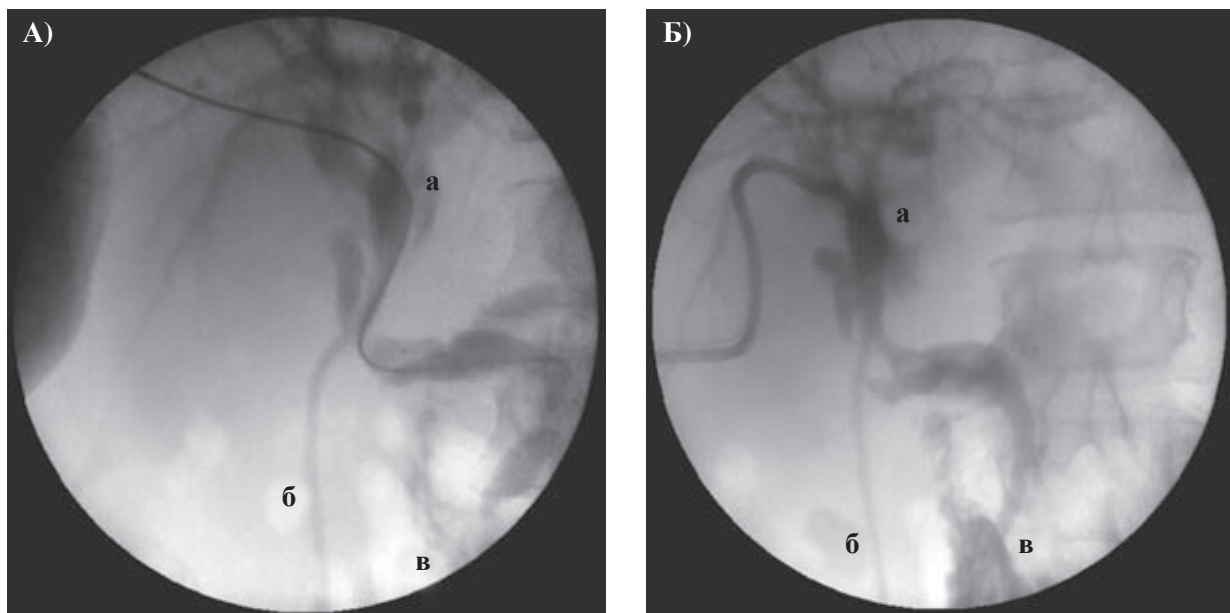


Рис. 6. Фистулограмма антеградного наружно-внутреннего дренирования холедоха: а – зона конfluence, через которую заведен проводник и дренаж; б – свищевой ход от Т-образного дренажа; в – ДПК со следами контраста. А) Проводник заведен по извитому ходу в холедох реципиента. Б) Дренаж проведен через стриктуру в ДПК

доха, неудавшаяся из-за недостаточной упругости доставочного устройства (рис. 5). Дренаж холедоха восстановлен по свищевому ходу.

На 127-е сут выполнено антеградное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование холедоха. Произведена пункция зоны конfluence под УЗ-контролем. Проводник заведен дистальнее, через стриктуру в ДПК через БДС (рис. 6, А). Установлен наружно-внутренний дренаж 10,2 Fr через конfluence в холедох и ДПК. (рис. 6, Б).

Отток желчи в ДПК хороший. Холангиостома удалена.

В последующем наружно-внутренний дренаж переведен в протез, обтурированный и фиксированный под кожей (рис. 7). Больная выписана. В настоящее время наблюдается амбулаторно с хорошим клиническим эффектом.

Представленное наблюдение демонстрирует возможности и перспективы малоинвазивных вмешательств при столь грозных осложнениях

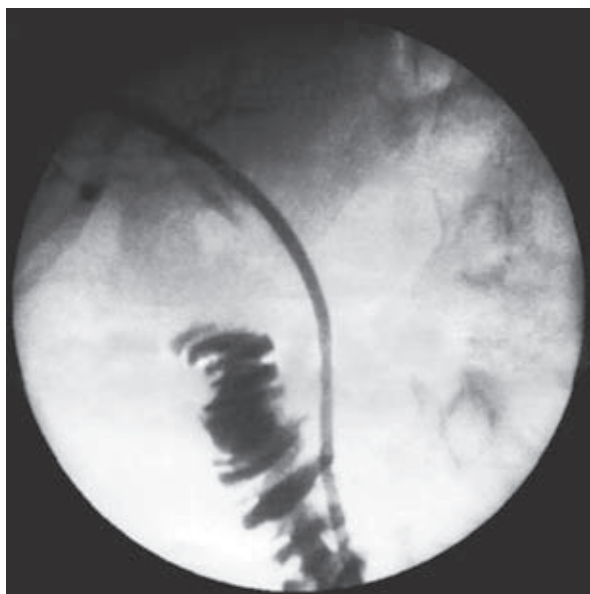


Рис. 7. Фистулограмма антеградного наружно-внутреннего дренирования холедоха. Протез проведен сквозь стриктуру холедоха. Контраст поступает в ДПК

трансплантации печени, как билиарные стриктуры и свищи. Комбинированное использование методов интервенционной радиологии является оптимальным и в ряде случаев единственно возможным способом коррекции пассажа желчи [1, 7–9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хубутия М.Ш., Олисов О.Д., Лотов А.Н., Чжао А.В. Билиарные осложнения после ортотопической

- трансплантации печени // Трансплантология. 2010. № 1. С. 96.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 248 с.
 3. Mercado M.A., Vilatobá M., Chan C. et al. Intrahepatic bilioenteric anastomosis after biliary complications of liver transplantation: operative rescue of surgical failures // World J. Surg. 2009. Vol. 33. № 3, Mar. P. 534–538.
 4. Pascher A., Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2006. Vol. 13. № 6. P. 487–496.
 5. Pascher A., Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation // Transpl. Int. 2005. Vol. 18. № 6, Jun. P. 627–642.
 6. Dorobantu B., Brasoveanu V., Matei E. et al. Biliary complications after liver transplantation – 523 consecutive cases in two centers // Hepatogastroenterology. 2010. Vol. 57. № 101, Jul-Aug. P. 932–938.
 7. Krok K.L., Cárdenas A., Thuluvath P.J. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation // Clin. Liver Dis. 2010. Vol. 14. № 2, May. P. 359–371.
 8. Gómez C.M., Dumonceau J.M., Marcolongo M. et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living-donor versus deceased-donor liver transplantation // Transplantation. 2009. Vol. 15. № 88 (11), Dec. P. 1280–1285.
 9. Weiss S., Schmidt S.C., Ulrich F. et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial // Ann Surg. 2009. Vol. 250. № 5, Nov. P. 766–771.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ КОСТНОГО МОЗГА У РЕЦИПИЕНТА ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капланская И.Б., Максимов Д.П.

Гематологический научный центр, г. Москва

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, вызванная парвовирусом-19 (ПВ19) у реципиента почечного трансплантата, характеризуется хронической анемией, рефрактерной к эритропоэтину с отсутствием ретикулоцитов, подавлением не только красного ростка кроветворения, но и гипоплазией костного мозга, клинически сопровождающейся тяжелой рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией. При реактивации ПВ19 необходимо устранить причины, вызывающие активацию указанного вируса и отменить или уменьшить дозу лекарственных препаратов, вызывающих угнетение нормальных ростков кроветворения, что позволит избежать присоединения осложнений, обусловленных цитопениями.

Ключевые слова: парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, парвовирус В19, трансплантация почки.

THE PURE RED BLOOD CELL APLASIA IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

Dzumabaeva B.T., Birjukova L.S., Kaplanskaya L.B., Maksimov D.P.

Hematological Research Center, Moscow

The pure red blood cell aplasia of renal transplant recipients caused by parvovirus B19 (PB19) is characterized by persistent anemia which resistant to erythropoietin therapy, lack of reticulocytes, bone marrow hypoplasia, and clinically accompanied by severe recurrent bacterial, fungal and viral infection. In case of reactivation PB19 it is necessary, first of all, eliminate the causes activation of this virus and to cancel or reduce the dose of drugs which depressed the normal hematopoiesis germs, thus to reduce the pancytopenia associating complications in this population.

Key words: pure red cell aplasia, parvovirus B19 (PB19), renal transplantation.

Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА) – это синдром, при котором происходит избирательная аплазия красного ростка кроветворения, без его общей гипоплазии и с сохранностью лейко- и тромбопоэза. Заболевание характеризуется нормохромной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, высоким содержанием железа в сыворотке крови и повышенной потребностью в заместительных трансфузиях эритроцитов.

Последние годы особого внимания заслуживает развитие ПККА у реципиентов почечного трансплантата. Часто причиной развития ПККА у этой группы больных служит парвовирус В19. Известно, что ПККА, ассоциированная парвовирусом В19 (ПВ19) у реципиентов почечного трансплантата, выявляется в 23,5% случаев в раннем [1], в 46% –

в позднем [2] посттрансплантационном периоде. Источником инфицирования ПВ19 могут служить прежде всего сам реципиент АТП, в организме которого вирус находился в неактивной форме, а также контаминированный трансплантат [3–5] и переливаемые гемотрансфузионные среды (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма и др.). Активация латентно протекающей ПВ19-инфекции происходит на фоне расстройства гуморального и клеточного иммунитета непосредственным действием иммуносупрессивных агентов (азатиоприн, такролимус, циклоспорин А и пр.) и присоединившейся инфекцией (грибковая, бактериальная, другая вирусная).

Приводим клиническое наблюдение.

Б-ной Е., 26 лет, с 2002 г. находился под медицинским наблюдением по месту жительства по поводу

Статья поступила в редакцию 22.11.10 г.

Контакты: Джумабаева Болдукуз Толгонбаевна.

Тел. 8-926-376-03-23, e-mail: bola.blood@yandex.ru

хронического гломерулонефрита, артериальной гипертензии. К 2005 г. у пациента выявлена терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН), анемия. В этом же году сформирована артерио-венозная фистула, начата заместительная терапия программным гемодиализом (ГД) и, учитывая низкий уровень гемоглобина (30 г/л), произведены трансфузии эритроцитной массы № 3. В последующем на фоне введения рекомбинантного эритропоэтина (эпрекс по 2000 МЕ 3 раза в неделю) уровень гемоглобина колебался в пределах субнормальных и нормальных цифр (90–130 г/л).

В январе 2009 г. больной направлен в ГНЦ РАМН для решения вопроса о выполнении аллогенной трансплантации почки. При обследовании выявлена субфебрильная температура в вечернее время; уремия (мочевина 25,5 ммоль/л, креатинин 1266 мкмоль/л, калий 5,5 ммоль/л), нормохромная анемия (Hb 77 г/л), понижение уровня ретикулоцитов 2%, при этом количество тромбоцитов (239×10^9 /л), лейкоцитов ($7,1 \times 10^9$ /л) и лейкоформула (палочкоядерные клетки – 2,0, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 36%, моноциты – 5%) были в норме. Обнаружено множество (17) кариозно измененных зубов; грибковый эзофагит, вызванный *Candida parapsilosis*; латентно протекающая EBV- и HSV6-вирусная инфекция. Исключены туберкулез, инфекция мочевыводящих путей, гельминтоз, дисбактериоз кишечника, вирусный гепатит. Произведена санация ротовой полости. Проведена антигрибковая (дифлюканом), противовирусная (ацикловир), антибактериальная (цефобид, доксициклин) терапия. Продолжен программный гемодиализ и лечение рекомбинантным (рЭПО) эритропоэтином (эпрекс по 6000 МЕ в нед). После указанной терапии нормализовалась температура, но сохранялась анемия (Hb в пределах 75–80 г/л).

09.06.09 выполнена АТПП, совместимой по группе крови и 2 антигенам системы HLA. Оперативное вмешательство проводилось на фоне трансфузии отмытой эритроцитной массы (ЭМОЛТ) двух доз, без осложнений. Интраоперационно отмечено восстановление диуреза. Нормализация азотемии наблюдалась на 5-е сут после операции. Иммуносупрессия включала: симулект по 20 мг в день операции и на 4-е сут; пульс-терапию метипредом (3,25 г суммарная доза); такролимус 0,4 мг/кг сутки (концентрация его в крови составляла – 11,3 – 9,1 – 14,0 – 13,6 – 12,6 – 12,0 – 11,5 – 11,0 – 8,6 – 6,9 нг/мл); преднизолон (30–10 мг); майфортин (1440–720 мг/сут). На 8-й день после трансплантации на фоне удовлетворительной функции трансплантата отмечено возрастание уровня ЭПО (30 мU/мл), восстановление нормального количества лейкоцитов и тромбоцитов, наблюдалось резкое снижение уровня гемоглобина (48 г/л), отсутствие ретикулоцитов, увели-

чение уровня ферритина сыворотки (2604 мкг/л) и сывороточного железа (46,5 мкмоль/л). Уровень витамина B_{12} в сыворотке (390 пг/мл) и в эритроцитах (138 пг/гHb), а также уровень билирубина, трансаминаз были в норме, гемосидерин в моче не определялся, прямая проба Кумбса была отрицательной. Указанные данные позволяли исключить гемолитическую и B_{12} -дефицитную анемию.

При иммунохимическом исследовании в течение первых месяцев после трансплантации отмечалось умеренное снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (IgG). Методом проточной флуориметрии определено, что уровень T-клеточных лимфоцитов (CD4 – 59, 53 и CD8 – 22, 27) и хелперно-супрессорное отношение (2,68:1,96) соответствовало норме.

Выполнена стерильная пункция, и в миелограмме обнаружено резкое снижение клеток эритроидного ряда – лишь 5,2% (проэритробласты – 0,4%; эритробласты – 0,4%; нормобласты – 4,4%). При гистологическом исследовании костного мозга обнаружена выраженная гипоплазия костного мозга, резкое сужение эритропоэза (рис. 1), снижение количества мегакариоцитов и накопление гемосидерина в отдельных участках. При цитогенетическом исследовании клеток костного мозга определен нормальный кариотип 46, ху [20] и не выявлено патологического изменения хромосом, что позволяло исключить миелодепрессивный синдром. Данные цитологического и гистологического исследования костного мозга подтверждали развитие у больного красноклеточной аплазии костного мозга. При последующих обследованиях были исключены заболевания, при которых возможно развитие ПККА (тимомы, тиреоидит, гипотиреоз, лимфопролиферативные заболевания, онкозаболевания), а также не были обнаружены антитела к эритропоэтину пациента.

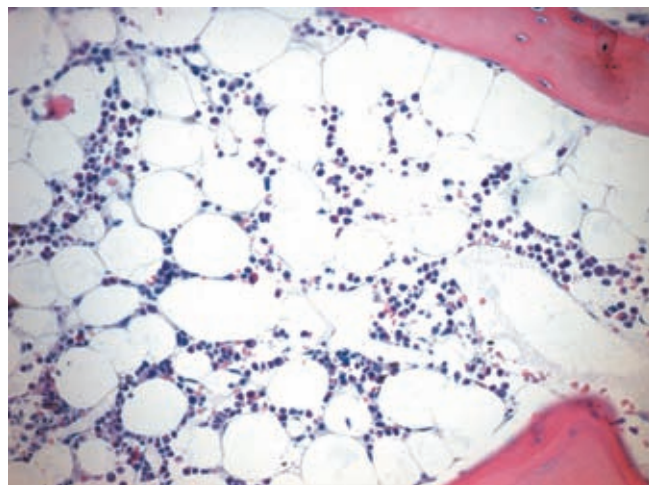


Рис. 1. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин-эозином. Гипоплазия костного мозга, резкое сужение эритропоэза, снижение количества мегакариоцитов. $\times 200$

При исследовании биологических сред (кровь, слюна, моча, костный мозг) обнаружен ПВ19 более 10^{10} копий в крови методом ПЦР и в костном мозге иммуногистохимическим методом (рис. 2).

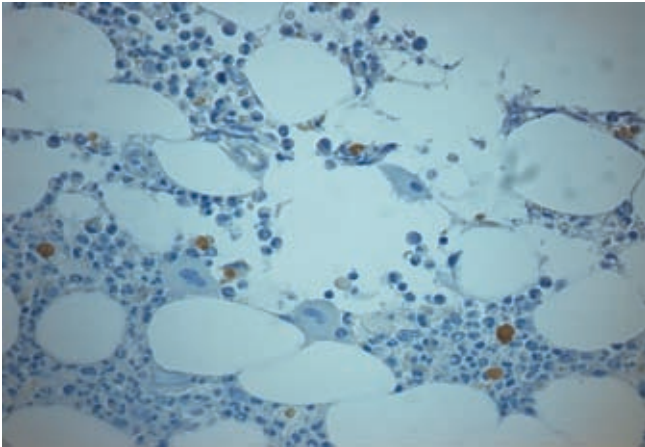


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование клеток костного мозга. Клетки с позитивными анти-ПВ19 моноклональными антителами

Следовательно, учитывая, что у пациента наблюдалась анемия рефрактерная к рЭПО и ретикулоцитопения до АТТП, а также в раннем посттрансплантационном периоде определена аплазия красного ростка кроветворения в костном мозге и наличие ПВ19 высокой концентрации в сыворотке и в клетках костного мозга, следует думать о развитии ПККА, вызванной ПВ19 в дооперационном периоде. В активации латентно протекающей ПВ19-инфекции свою роль сыграли иммуносупрессивные препараты.

Больному на фоне базовой иммуносупрессивной терапии (такролимус 23 мг, 18 мг, 16 мг, преднизолон 20–10 мг, майфорттик 360 мг) проводилась трансфузия ЭМОЛТ через каждые 10–12 дней. Пациент принимал вальцит с профилактической целью, с августа по декабрь 2009 г. получал октагам по 800 мг один раз в месяц № 4, но без положительного результата. Более того, при контрольном ПЦР-исследовании отмечено увеличение концентрации ПВ19 до 10^{15} копий с присоединением цитомегаловирусной (DNA-CMV в крови IgM+), бактериальной и грибковой инфекций (эзофагит, вызванный *Klebsiella oxitosa*, *Str. viridians*, *Candida albicans*, и энтероколит, обусловленный *Candida globrata*, стрептококк, ооцисты криптоспор), что сопровождалась упорной субфебрильной лихорадкой.

При проведении антибактериальной (цефобит, инванз), противогрибковой (дифлюкан), противовирусной (цимевен по 500 мг в день) терапии у больного на 10–12-й день лечения к анемии присоединилась лейкопения ($0,6–0,9 \times 10^9/\text{л}$), сопровождавшаяся

фебрильной лихорадкой, и тромбоцитопения ($44,1–58,0 \times 10^9/\text{л}$). Новых источников инфекции не было обнаружено. В данной ситуации трудно было однозначно определить причину развития цитопении. Она могла развиться в результате миелотоксического действия цимевена, или майфортика [6], или взаимоиндуцирующего действия майфортика и такролимуса [7], или всех указанных агентов вместе. Реактивация вирусной инфекции позволяла выдвинуть версию о возможности развития резистентности к цимевену.

Учитывая указанные предположения, был отменен майфорттик, через 3 дня такролимус заменен на сандиммун. Произведена смена противовирусной (цимевен на фоскавир) и антибактериальной терапии (замена инванз на тиенам), соответственно чувствительности бактериальной флоры, продолжено противогрибковое (дифлюкан) лечение. После данной терапии: через 3 дня температура снизилась до субфебрильных цифр и через неделю нормализовалась; спустя 2 нед. отмечалось возрастание количества тромбоцитов – более 100 тыс. – и нормализация количества лейкоцитов. В общей сложности лихорадка продолжалась 2,5 мес., после нормализации температуры и купирования инфекционных очагов больной был переведен на профилактическую противовирусную терапию цимевеном. Однако через неделю у больного вновь отмечена фебрильная лихорадка, вызванная присоединением двухстороннего отита, воспалением слизистых клиновидных пазух и ячеек решетчатого лабиринта, обострением грибкового эзофагита и реактивацией ПВ19 (возрастание титра копий), CMV-инфекций.

Соответственно чувствительности выявленной флоры вновь был назначен тиенам и дифлюкан. Увеличена доза цимевена до 15 мг/кг/сут. Данная тактика позволила через 7–8 дней нормализовать температуру, купировать инфекционные осложнения. Но оставался высокий титр копий ПВ19, и сохранялась анемия (50–70 г/л), хотя удлинился интервал между трансфузиями до 3 нед. В дальнейшем цимевен по 15 мг/кг/сут больной получал в течение 21 дня, затем принимал вальцит по 1800 мг в сутки в течение 3 мес., в последующем по 900 мг в сутки. На данной терапии через 1,5 мес. отмечено возрастание количества лейкоцитов (2–3 тыс.), тромбоцитов (100–120 тыс.) и гемоглобина (96–105 г/л). В настоящее время прошло 1,4 года после АТТП, продолжает принимать вальцит по 900 мг в день, орунгал по 25 мг в день на фоне иммуносупрессивной терапии (неорал по 50 мг в день, преднизолон по 5 мг в день). Состояние больного и функция трансплантата в настоящее время удовлетворительные, температура тела нормальная, показатели гемограммы в норме (гемоглобин – 141 г/л,

тромбоциты – 222 тыс., лейкоциты – 7 тыс.), отмечается значительное снижение концентрации ПВ19 – до 10^5 копий, CMV не определяется ни в сыворотке, ни в костном мозге. В крови уровень CD4 и CD8 и их соотношение в норме. При контрольном гистологическом исследовании трепанбиоптата отмечено увеличение площади деятельного костного мозга (рис. 3) и не обнаружено ПВ19 в костном мозге иммуногистохимическим методом.

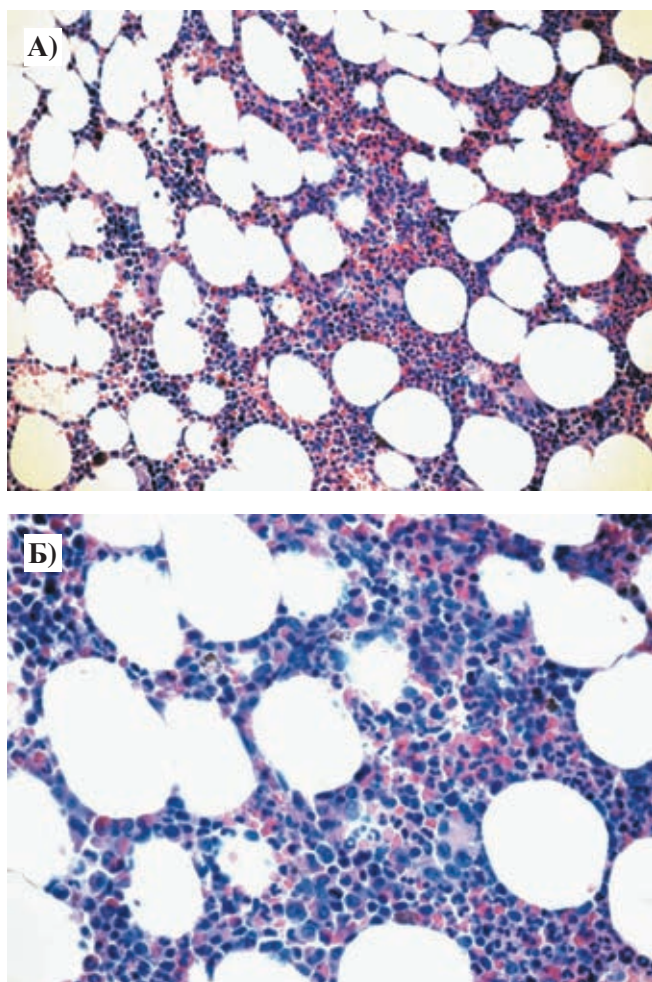


Рис. 3. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин-эозином. По сравнению с предыдущим исследованием увеличилась площадь деятельного костного мозга, появились мегакариоциты и островки клеток эритроидного ряда. А) $\times 200$. Б) $\times 400$

Таким образом, ПККА, вызванная ПВ19 у реципиента почечного трансплантата, характеризуется упорной анемией, отсутствием ретикулоцитов, подавлением не только красного ростка кроветворения, но и гипоплазией костного мозга, клинически сопровождающейся тяжелой рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией.

При выборе тактики терапии необходимо прежде всего устранить факторы, вызывающие активацию ПВ19, и отменить или уменьшить дозу лекарственных препаратов, вызывающих угнетение нормальных ростков кроветворения, что позволит избежать присоединения осложнений, обусловленных развитием аплазии красного ростка и гипоплазии костного мозга. Терапия ПВ19-инфекции у реципиентов почечного трансплантата не разработана. Эффективность иммуноглобулинов остается спорной. Известные противовирусные препараты эффективны в отношении CMV, герпеса, EBV, но не эффективны в отношении ПВ19. Более того, длительное лечение противовирусными препаратами, такими, как цимевен, приводит к развитию резистентности к нему, что требует или увеличения дозы препарата, или его замены. Тем не менее иммуносупрессивная терапия циклоспорином А и длительная поддерживающая противовирусная терапия могут купировать активацию ПВ19-инфекции, что продемонстрировано в нашем наблюдении. Но данное утверждение требует дальнейшего подтверждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Park J.B., Kim D.J., Woo S.Y. et al. Clinical implications of quantitative real time-polymerase chain reaction of parvovirus B19 in kidney transplant recipients – a prospective study // *Transpl Int.* 2009 Apr; Vol. 22 (4). P. 455–462. Epub 2008 Dec 24.
2. Barzon L., Murer L., Pacenti M. et al. Investigation of intrarenal viral infections in kidney transplant recipients unveils an association between parvovirus B19 and chronic allograft injury // *J. Infect. Dis.* 2009 Feb 1. Vol. 199 (3). P. 372–380.
3. Tolaymat A., Al Mousily F., MacWilliam K. et al. Parvovirus glomerulonephritis in a patient with sickle cell disease // *Pediatr Nephrol.* 1999. Vol. 13. P. 340–342.
4. Zolnourian Z.R., Curran M.D., Rima B.K. et al. Parvovirus B19 in kidney transplant patients // *Transplantation.* 2000. Vol. 69. P. 2198–2202.
5. Yango A.Jr., Morrissey P., Gohh R., Wahbeh A. Donor-transmitted parvovirus infection in a kidney transplant recipient presenting as pancytopenia and allograft dysfunction // *Transpl. Infect. Dis.* 2002. Vol. 4. P. 163–166.
6. Geetha D., Zachary J.B., Baldado H.M. et al. Pure red cell aplasia caused by Parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: A case report and review of literature // *Clin. Transplant.* 2000. Vol. 14. P. 586–591.
7. Choi S.H., Chang S.P., Won J.C. et al. A case of persistent anemia in a renal transplant recipient: association with parvovirus B19 infection // *Scand. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 71–75.

«СИНДРОМ ОБКРАДЫВАНИЯ» СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ АРТЕРИЕЙ ПОСЛЕ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Загайнов В.Е.^{1, 2}, Серегин А.А.¹, Зайцев А.И.¹, Бельский В.А.¹, Рыхтик П.И.¹, Заречнова Н.В.¹, Васенин С.А.¹, Рябова Е.Н.¹, Горохов Г.Г.¹, Шкалова Л.В.¹

¹ ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Нижний Новгород

² ГОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» Росздрава, кафедра хирургии факультета обучения иностранных студентов, г. Нижний Новгород

Одним из вариантов артериальных осложнений после ортотопической трансплантации печени является синдром обкрадывания селезеночной артерии. В материале представлен собственный опыт диагностики и лечения этого состояния. В каждом наблюдении удалось достаточно своевременно заподозрить патологический синдром на основании инструментальных и лабораторных данных и подтвердить диагноз при ангиографии. Успешная коррекция выполнена путем различных вариантов эмболизации селезеночной артерии.

Ключевые слова: трансплантация печени, синдром обкрадывания, эмболизация селезеночной артерии.

SPLenic ARTERY STEAL SYNDROME AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

Zagainov V.E.^{1, 2}, Seregin A.A.¹, Zaitsev A.I.¹, Belsky V.A.¹, Rykhtik P.I.¹, Zarechnova N.V.¹, Vasenin S.A.¹, Ryabova E.N.¹, Gorokhov G.G.¹, Shkalova L.V.¹

¹ Federal State Institution «Privolzhski regional medical centre of Federal agency of medicine and biology»

² Nizhni Novgorod State medical academy, department of surgery, faculty of overseas admissions

Splenic artery steal syndrome is one of possible arterial complications after orthotopic liver transplantation. Material includes personal experience in diagnostics and treatment of this syndrome. In each case complication was opportunely suspected basing on laboratory and ultrasound data and proved by angiography. Successful treatment was performed using different variants of splenic artery embolization.

Key words: liver transplantation, steal syndrome, splenic artery embolization.

Грозным осложнением ортотопической трансплантации печени является тромбоз артерии трансплантата. Причины тромбоза артерии могут быть технические, связанные с нарушением свертывающей системы крови, обусловленные плохим качеством трансплантата. Однако существуют и более редкие причины артериальной дисфункции, связанные с функциональными особенностями висцерального кровотока в условиях сформированной длительной портальной гипертензии.

Синдром обкрадывания селезеночной артерией (в англоязычной литературе – splenic artery steal syn-

drome – SASS) – патологическое состояние, осложняющее ортотопическую трансплантацию печени в 1–4% случаев [8]. Проявляется в перераспределении кровотока от чревного ствола преимущественно в селезеночную или желудочно-двенадцатиперстную артерию в сроки от 2 до 5 сут после операции. В результате снижаются линейные и объемные показатели кровотока в печеночной артерии с развитием артериальной ишемии трансплантата, вплоть до ее тромбоза. Регистрируются рост уровня печеночных ферментов и билирубина, изменения показателей кровотока по печеночной артерии и воротной

Статья поступила в редакцию 25.03.11 г.

Контакты: Васенин Сергей Андреевич, к. м. н., зав. отделением трансплантации ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Нижний Новгород.

Тел. 8-831-421-69-74, **e-mail:** sergvasenin@yandex.ru

вене, определяемые при УЗДГ и КТ [1, 3, 5]. Опасным следствием синдрома обкрадывания может быть тромбоз печеночной артерии с последующей потерей трансплантата. Среди поздних осложнений описаны дисфункции желчного дерева [9].

Статистически значимыми факторами, предполагающими развитие синдрома обкрадывания селезеночной артерией, являются: размеры селезенки, диаметр селезеночной артерии более 4 мм со снижением индекса ее резистентности, индекс соотношения диаметров селезеночной и печеночной артерий [4].

В то же время Quintini С. с соавт. (2008) считают основной причиной развития SASS портальную гиперперфузию трансплантата [10].

Своевременная диагностика достаточно грозного патологического синдрома является актуальной во избежание потери трансплантата. Среди методов лечения синдрома обкрадывания селезеночной артерией описаны лигирование селезеночной артерии, спленэктомия. Наиболее часто применяется эмболизация селезеночной артерии с возможной последующей спленэктомией [6, 7]. Umeda Y. с соавт. (2008) и И.О. Руткин с соавт. (2010) предлагают профилактическое лигирование селезеночной артерии во время трансплантации [2, 11].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди выполненных в ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» с 2009 г. 17 ортотопических трансплантаций печени SASS встретился последовательно в 3 случаях (данные на март 2011 г.). В центре применяется стандартный протокол обследования реципиентов, находящихся в «листе ожидания». С целью контроля качества трансплантата рутинно применяется биопсия донорской печени на сохраненном кровотоке. Для трансплантации отбираются органы с уровнем стеатогепатоза не более 10%. Тем самым при стандартизованном процессе операции ортотопической трансплантации печени развитие SASS

у 13, 14 и 15-го реципиента, по-видимому, явились статистическими проявлениями. Приводим клинические примеры.

Клинический пример № 1

Пациент К., 34 года, поступил в отделение трансплантации ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» для выполнения ортотопической трансплантации печени (ОТП) по поводу болезни Вильсона–Коновалова, печеночной формы на стадии цирроза печени, декомпенсированного, класса С по Чайлд–Пью, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода 3–4-й ст., осложненного неоднократными кровотечениями в анамнезе, спленомегалии, гиперспленизма, асцита в анамнезе. 28.11.10 выполнена операция – ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Операция прошла без технических особенностей. Обращал на себя внимание большой размер селезенки – 180 × 78 мм, диаметр селезеночной артерии составлял 6 мм.

В раннем послеоперационном периоде при динамическом УЗДГ-мониторинге отмечено прогрессивное снижение скорости кровотока по печеночной артерии и увеличение скоростей кровотоков по воротной вене и селезеночной артерии. Зарегистрирован неуклонный рост показателей цитолиза (табл. 1). В связи с нарастающим при динамическом наблюдении ускорением кровотока по воротной вене проводилась дифференциальная диагностика частичного пристеночного тромбоза воротной вены и синдрома обкрадывания селезеночной артерией.

На четвертые сутки, 02.12.10, была выполнена целиакография. Под местной анестезией катетеризована правая бедренная артерия по методу Сельдингера. По проводнику Roadrunner катетер VS 1 5F проведен в брюшной отдел аорты, произведена селективная катетеризация чревного ствола. Установлено, что основной сброс контраста происходит в селезеночную артерию. Печеночная артерия контрастировалась со значительным запаздыванием, движения контраста в артерии имели ха-

Таблица 1

Динамика лабораторных и инструментальных параметров пациента К.

Дата	29.11.10	30.11.10	01.12.10	02.12.10*	03.12.10	05.12.10	15.12.10
V ВВ, м/с	0,7	0,8	0,9	1,5	0,6	0,7	0,57
V ПА, м/с	0,5	0,45	0,4	0,4	0,55	0,5	0,55
Селезенка, мм	178/75	175/69	173/67	179/67	175/63	169/65	168/68
V СА, м/с	1,0	1,2	1,0	0,9	0,8	1,0	1,0
АСТ, Ед./л	1685	2997	1602	2071	702	234	27
АЛТ, Ед./л	1467	1918	1874	2010	596	117	32
ЛДГ, Ед./л	7472	7882	1478	1856	1008	321	230
Общий билирубин, мкмоль/л	47	87	57	59	47	41	37

Примечание. * – дата эмболизации селезеночной артерии.

ракторный «маятникообразный» характер. Портальная фаза движения контрастного вещества демонстрировала неизменную воротную вену, что исключало ее тромбоз. При дальнейшем продвижении катетера и суперселективном контрастировании печеночной артерии контраст заполнял печеночное артериальное дерево. Был диагностирован SASS. Для редукции селезеночного кровотока выполнена эмболизация верхнеполюсной сегментарной ветви селезенки 3 эмболизационными спиралью IMWCE «Cook», диаметром 8 мм, длиной 5 мм. Контрольная целиакография продемонстрировала существенное улучшение кровотока по печеночной артерии, хорошее заполнение внутриспеченочного артериального дерева. Немедленно выполненная УЗДГ сосудов брюшной полости показала снижение кровотока по селезеночной артерии практически вдвое и увеличение скорости кровотока по печеночной артерии. Изменение индекса резистентности в печеночной артерии стало регистрироваться только через 8 часов после процедуры.

Клинические проявления постэмболизационного синдрома в виде умеренной болезненности в левом подреберье постепенно купировались в течение 8 сут. Пациент выписан из клиники 24.12.10 в удовлетворительном состоянии. Наблюдается в амбулаторном центре трансплантации органов ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» по настоящее время. Проводится двухкомпонентная схема иммуносупрессии: такролимус + микофенолаты. При контрольных УЗИ + УЗДГ 26.01.11: размер трансплантата – правая доля 140 мм, левая доля 100 мм, паренхима однородная; диаметр воротной вены (ВВ) 12,6 мм, скорость кровотока по ВВ 0,46 м/с. Печеночная артерия (ПА) 5 мм, скорость кровотока по ПА 0,4 м/с, ИР 0,69. Печеночные вены НVI. Диаметр холедоха 6 мм. Селезенка 170 × 78 мм. Время акселерации селезеночной артерии (СА) 0,09 с. Асцита нет. В биохимических анализах крови сохраняется умеренное повышение билирубина до 30 мкмоль/л за счет непрямой фракции, дополнительной терапии по этому поводу не получает.

Клинический пример № 2

Пациентка Е., 42 года, госпитализирована в отделение трансплантации ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» для выполнения ортотопической трансплантации печени (ОТП) по поводу первичного билиарного цирроза печени, класс С по Чайлд-Пью, в стадии декомпенсации, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода III ст., осложненного кровотечением в анамнезе, спленомегалии, асцита. 07.12.10 выполнена операция – ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Исходно отмечалось увеличение селезенки в разме-

рах до 18 см в длиннике, диаметр селезеночной артерии составлял 5 мм.

В послеоперационном периоде на третьи сутки при УЗДГ-мониторинге (рис. 1, 2) отмечено снижение скорости кровотока по печеночной артерии и увеличение скоростей кровотока по воротной вене и селезеночной артерии (табл. 2).

09.12.10 выполнена целиакография. Основанием для проведения исследования послужила отрицательная динамика лабораторных показателей цитолиза, резкое прогрессивное снижение скорости кровотока по печеночной артерии до 0,45 м/с.

При ангиографии хорошо визуализировались селезеночная и левая желудочная артерии, общая печеночная артерия не контрастировалась (рис. 3).

Выполнена суперселективная катетеризация общей печеночной артерии. Определяется слабое маятникообразное продвижение контрастного вещества по правой и левой печеночной артериям, «обеднение» внутриспеченочного артериального русла. Желудочно-двенадцатиперстная артерия не визуализируется (рис. 4).

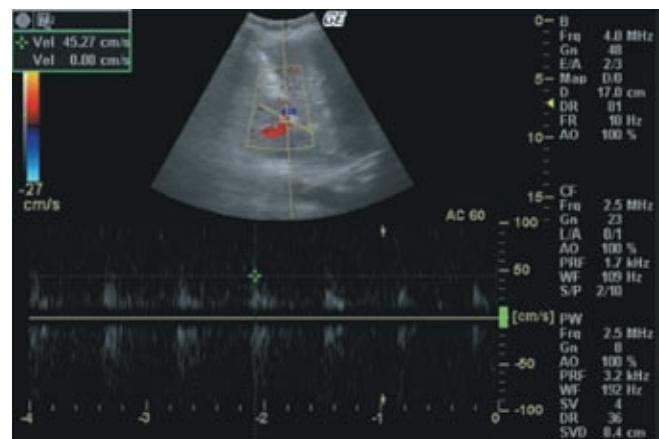


Рис. 1. УЗДГ собственной печеночной артерии (3-и сут после операции). Повышение индекса резистентности (ИР) печеночной артерии

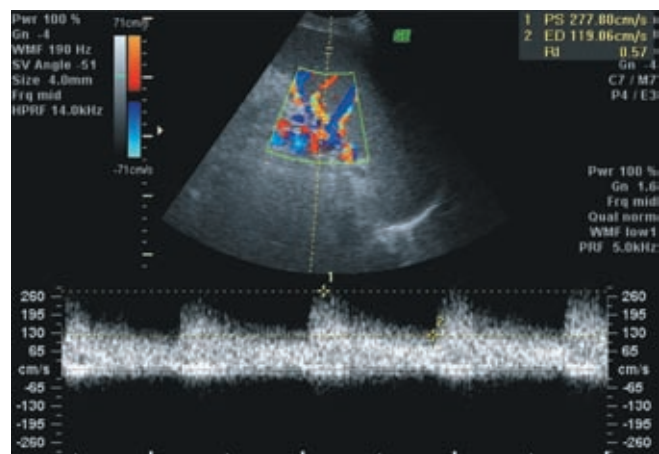


Рис. 2. УЗДГ селезеночной артерии (3-и сут). Повышение максимальной систолической скорости

Таблица 2

Динамика лабораторных и инструментальных показателей пациентки Е. 42 лет

Дата	07.12.10	08.12.10	09.12.10*	10.12.10	11.12.10	14.12.10	17.12.10	30.12.10
V ВВ, м/с	0,7	0,6	0,8	0,4	0,5	0,6	0,4	0,57
V ПА, м/с	0,5	0,8	0,45	0,4	0,45	0,5	0,5	0,65
Селезенка, мм	155/48	154/46	150/45	158/68	157/67	160/60	160/60	180/69
V СА, м/с	–	–	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
АСТ, Ед./л	759	445	1392	478	559	26	25	40
АЛТ, Ед./л	499	489	1503	1178	710	23	56	25
ЛДГ, Ед./л	1826	1190	1364	787	559	–	–	–

Примечание. * – эмболизация селезеночной артерии.

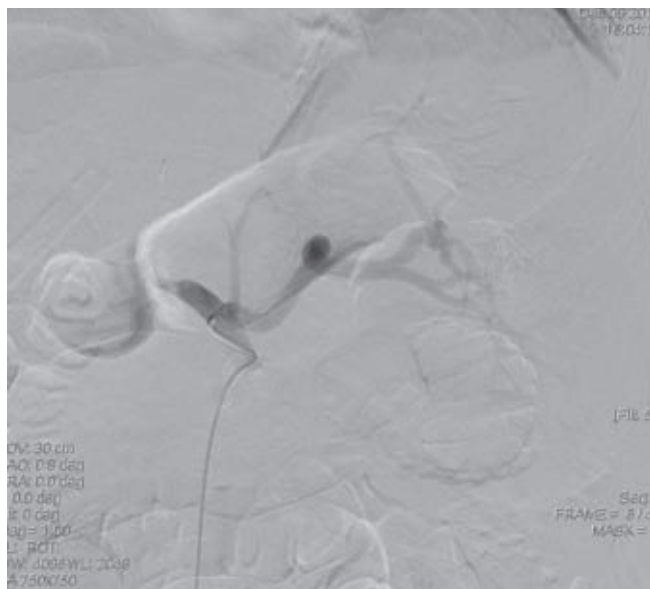


Рис. 3. Целиакография пациентки Е. 42 лет. Весь контраст «сбрасывается» в селезеночную артерию, контрастируется левая желудочная артерия, «культя» общей печеночной артерии



Рис. 4. Пациентка Е. 42 лет. Суперселективная ангиография общей печеночной артерии

Учитывая данные ЦДК, ангиографическую картину, ситуация расценена как SASS. Решено выполнить эмболизацию селезеночной артерии спиралями. В селезеночную артерию через катетер введены 3 эмболизационные спирали IMWCE «Cook» диаметром 8 мм, длиной 5 мм.

Две спирали установлены в области ворот селезенки, третья спираль фиксирована в среднем сегменте артерии (рис. 5).

При контрольной ангиографии селезеночной артерии кровотоков по селезеночной артерии дистальнее спиралей не определяется (окклюзия ствола селезеночной артерии) (рис. 6).

При контрольной ангиографии чревного ствола визуализируется окклюзия селезеночной артерии, значительно усилился кровоток по печеночной артерии до уровня долевых ветвей, контрастируется а. gastroduodenalis (рис. 7). Определяется значи-

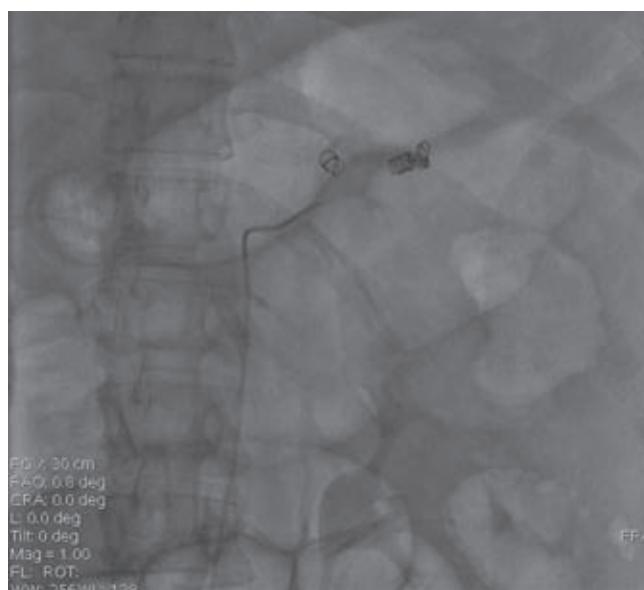


Рис. 5. Пациентка Е. 42 лет. Установка эмболизационных спиралей в селезеночную артерию

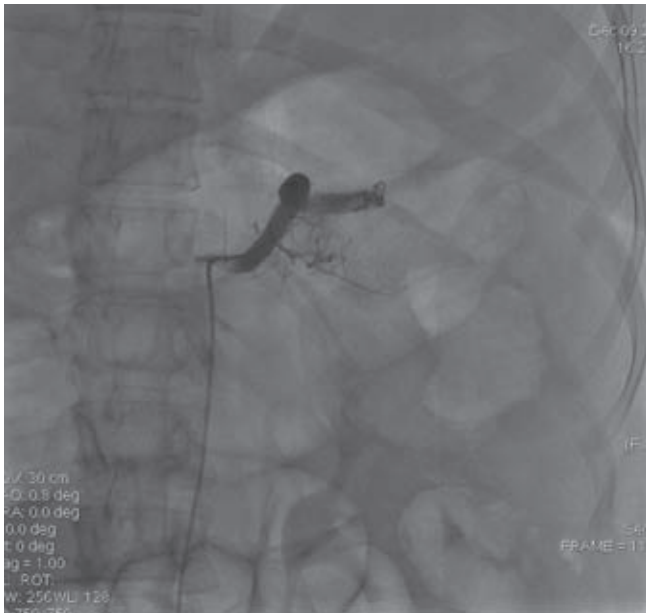


Рис. 6. Пациентка Е. 42 лет. Контрольная ангиография селезеночной артерии (после установки эмболизирующих спиралей). Окклюзия селезеночной артерии

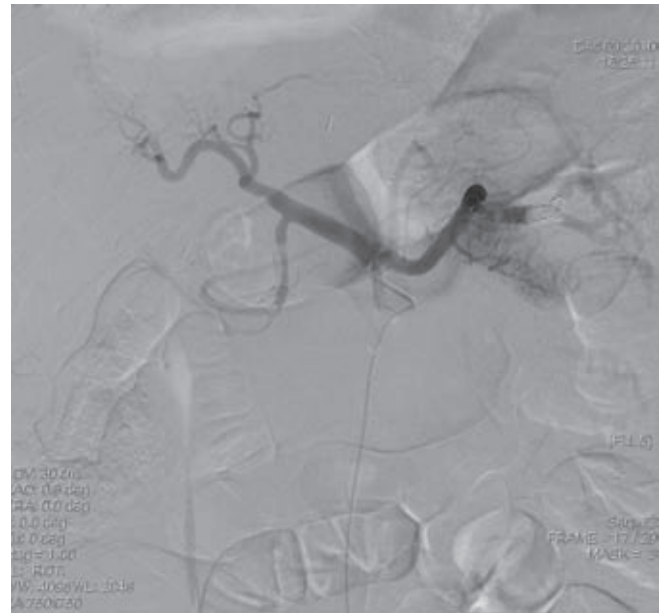


Рис. 7. Контрольная целиакография пациентки Е. 42 лет после установки эмболизирующих спиралей. Окклюзия селезеночной артерии с коллатеральным заполнением дистального русла. Контрастирование печеночной и желудочно-двенадцатиперстной артерий

тельный сброс контраста в левую желудочную артерию.

В постэмболизационном периоде зарегистрирована положительная лабораторная и УЗ-картина (рис. 8.), однако сохранялось желчеистечение до 200 мл по улавливающему дренажу, появились перитонеальные симптомы.

13.12.10. – релапаротомия, декомпрессионное дренирование общего желчного протока по Холстеду в связи с подтеканием желчи между швами билиарного анастомоза.

На 5-е сут после эмболизации при УЗ-контроле отмечено появление гипозоногенной зоны до 6 × 4 см

в верхнем полюсе селезенки, которая увеличивается до 6 × 10 см к 14-м сут. На 11-е сут – появление незначительного асцита. С 15-х сут зафиксировано появление множественных гиподенсных зон по всей паренхиме селезенки (рис. 9).

22.12.10 на основании СКТ и УЗИ брюшной полости установлен диагноз инфаркта селезенки. С 19-х сут после эмболизации у пациентки начинается длительный период фебрильной лихорадки с периодическими ознобами. Проводится массивная антибактериальная терапия – цефотаксим, метрогил, ванкомицин, сульперазон, меронем, тазоцин. Лабораторно отмечается лейкоцитоз, при этом печеночные

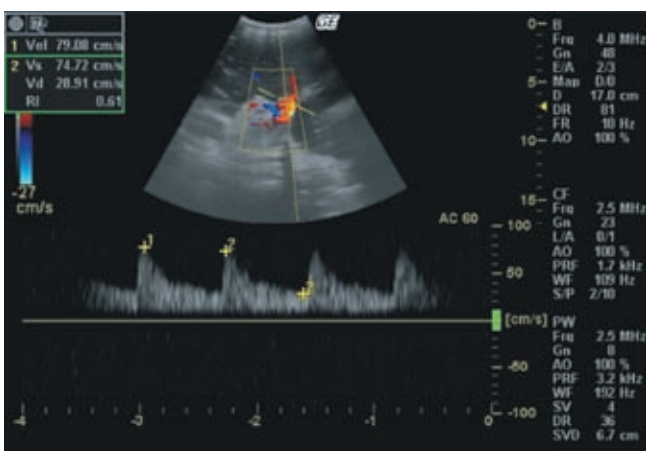


Рис. 8. Пациентка Е. 42 лет. Собственная печеночная артерия после эмболизации селезеночной артерии. Повышение максимальной систолической скорости и снижение ИР

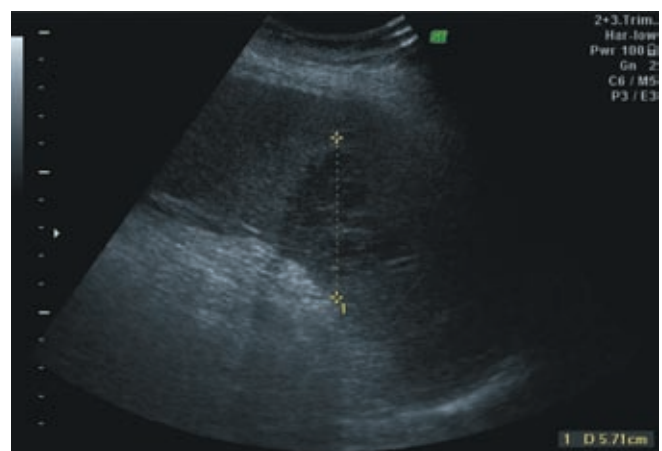


Рис. 9. Пациентка Е. 42 лет. Гипозоногенная клиновидная зона – инфаркт селезенки (3-и сут после эмболизации)

ферменты и билирубин в норме, умеренный холестаза. Повышены уровни прокальцитонина и С-реактивного белка, в посевах крови микроорганизмов не выявлено.

Период лихорадки продолжался в течение 3 нед. с тенденцией к постепенному снижению температуры. На 33-и сут отменены все антибактериальные препараты, температура постепенно нормализуется.

При контрольной СКТ брюшной полости 11.01.11 селезенка увеличена в объеме (максимальные размеры 171 × 93 × 186 мм), отмечается увеличение площади гиподенсных очагов и уменьшение объема неизменной паренхимы. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Пациентка выписана из клиники 19.01.11 в удовлетворительном состоянии с нормальной температурой тела. Наблюдается в амбулаторном центре трансплантации органов ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» по настоящее время. Используется двухкомпонентная схема иммуносупрессии: такролимус + микрофенолаты. При контрольном УЗ-исследовании 02.02.11: размер трансплантата – правая доля 138 мм, левая доля 68 мм, паренхима однородная. Диаметр воротной вены (ВВ) – 11 мм, скорость кровотока по ВВ – 0,22 м/с. ПА – 6 мм, скорость кровотока по ПА – 0,7 м/с, ИР – 0,68. Печеночные вены НВО (рис. 10). Диаметр холедоха 7,2 мм. Селезенка 210 × 80 мм, зона разряжения после инфаркта – без динамики. Асцит нет. В биохимических анализах крови нормализовались уровень лейкоцитов, билирубин, печеночные ферменты. Сохраняется умеренный холестаза – щелочная фосфатаза 293 Ед./л, гамма-ГТП 59 Ед./л, С-реактивный белок 29 мг/л.



Рис. 10. Пациентка Е. 42 лет. Собственная печеночная артерия, режим ЦДК (1 мес. после эмболизации селезеночной артерии)

Клинический пример № 3

Пациент К. 33 лет поступил в отделение трансплантации ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» для вы-

полнения ортотопической трансплантации печени по поводу цирроза печени смешанной этиологии (НСV + токсической), класса С по Чайлд-Пью, в стадии декомпенсации, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода III ст., спленомегалии, гиперспленизма, асцита в анамнезе. В октябре 2010 г. начата противовирусная терапия гепатита С короткими интерферонами. С ноября 2010 г. РНК вируса гепатита С в крови не определяется.

13.01.11 выполнена операция – ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Ход операции – без особенностей. Размеры селезенки – 20 см в длиннике.

В первые сутки через 1,5 ч после трансплантации лабораторно отмечается снижение печеночных ферментов, по данным УЗДГ-мониторинга, скорость кровотока по ВВ – 0,56 м/с, скорость в ПА – 0,52 м/с, размер селезенки – 160/60 мм. Через сутки после операции при УЗДГ брюшной полости зарегистрирован рост портального кровотока до 0,78 м/с, обеднение кровотока по печеночной артерии до 0,34 м/с. Лабораторно рост АСТ с 842 до 1421 Ед./л, АЛТ – с 304 до 605 Ед./л, ЛДГ – с 3910 до 2889 Ед./л. Клинически – нарастающая печеночная энцефалопатия. Заподозрен третий подряд (!) синдром обкрадывания селезеночной артерией. 14.01.11 выполнена целиакография, при которой отмечено обеднение артериального русла трансплантата с характерным «мятничкообразным» движением контрастного вещества, быстрый сброс всего контрастного вещества в селезеночную артерию. Учитывая значительное уменьшение размеров селезенки в раннем послеоперационном периоде, произведена «мягкая» эмболизация мелких ветвей селезеночной артерии гемостатической губкой. После эмболизации достигнуто отчетливое контрастирование печеночной артерии до субсегментарных ветвей. Данные мониторинга после эмболизации представлены в табл. 3.

Лабораторно с первых суток после эмболизации отмечено постепенное снижение печеночных ферментов и полная их нормализация на 7-е сут. На 3-и сут после рентгенэндохирургического вмешательства при УЗИ-контроле зафиксировано появление гипоехогенной зоны в нижнем полюсе селезенки с тенденцией к увеличению количества и размеров гипоехогенных участков, асцит. На 12-е сут начинается длительный период лихорадки до 37,8 °С в вечерние часы, проводилось консервативное лечение. Пациент выписан из клиники 18.02.11 в удовлетворительном состоянии при нормализации температуры тела. Наблюдается в амбулаторном центре трансплантации органов ФГУ «ПОМЦ ФМБА России» по настоящее время. Ведется на

Таблица 3

Динамика лабораторных и инструментальных показателей пациента К. 33 лет

Дата	14.01.11	15.01.11	16.01.11	17.01.11	20.01.11	27.01.11	04.02.11
V ВВ, м/с	0,7	0,6	0,45	0,4	0,4	0,3	0,35
V ПА, м/с	0,3	0,3	0,65	0,45	0,69	0,5	0,42
Селезенка, мм	160/50	170/80	180/50	200/50	180/78	210/78	210/83
V СА, м/с	0,5	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65
АСТ, Ед./л	462	1220	316	128	69	13	15
АЛТ, Ед./л	275	560	323	190	127	12	9
ЛДГ, Ед./л	961	3296	1491	1514	1334	735	753

двухкомпонентной схеме иммуносупрессии – циклоsporин + микофенолаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рассмотренном первом случае в раннем послеоперационном периоде у пациента имела место лабораторная картина ишемическо-реперфузионного повреждения трансплантата средней тяжести, которая на фоне проводимой интенсивной терапии купировалась к исходу 2-х послеоперационных суток. Повторный пик уровня ферментов зарегистрирован на 4-е сут при хорошем соматическом состоянии пациента. Основным диагностическим критерием была динамика показателей УЗДГ печеночных сосудов, в первую очередь резкое возрастание скорости кровотока по воротной вене и селезеночной артерии и снижение скорости по печеночной артерии с нарастанием индекса резистентности с 0,6 до 0,8–0,9. Это и позволило заподозрить развитие синдрома обкрадывания селезеночной артерией.

В приведенных втором и третьем клинических случаях отправной точкой для диагностики СОСА также послужили данные УЗ-диагностики в виде увеличения скорости кровотока по воротной вене, уменьшения артериального притока к печени. Полученные ангиографические данные были схожими во всех рассматриваемых случаях. Лабораторные изменения последовали за ними с некоторым запозданием. Адекватная артериальная перфузия трансплантата была достигнута эмболизацией селезеночной артерии с последующим инфарктом и формированием кист в селезенке. Несмотря на длительную лихорадку, наличие гиподенсных очагов в селезенке, признаков гнойной инфекции не зарегистрировано. Сдержанная консервативная тактика ведения больных имела положительные результаты.

Связь развития синдрома обкрадывания селезеночной артерией с качеством трансплантированных органов не была прослежена. Во всех случаях МОЗ на основании смерти мозга у доноров со стабильной гемодинамикой, приемлемой лабораторной кар-

тиной. При гистологическом исследовании донорской печени (протокол клиники) жировой гепатоз не превышал 10%. Во всех случаях операция трансплантации печени выполнена по единой методике: кава-кавальный анастомоз «конец в бок» с боковым отжатием НПВ реципиента без вено-венозного обхода, портальный и артериальный анастомозы «конец в конец» непрерывным швом, холедохо-холедохоанастомоз «конец в конец» без наружного дренирования желчных протоков. Сопоставимы были длительность операции (220–240 мин), время агепатического периода (40 мин) и тепловой ишемии. Время холодной ишемии во всех случаях не превышало 8 ч.

Достоверными критериями диагностики SASS, по нашим наблюдениям, являются:

1. Нарастание уровня трансаминаз и ЛДГ с/без нарастанием цифр билирубина.
2. Неуклонное увеличение скорости кровотока по воротной вене.
3. Уменьшение, вплоть до исчезновения, скорости кровотока по печеночной артерии с/без нарастанием индекса резистентности.

Относительным признаком можно считать сохраняющийся размер селезенки в послеоперационном периоде.

В наших случаях ведущим методом первичной диагностики SASS была ультразвуковая доплерография. При подозрении на развивающийся синдром обкрадывания единственным методом окончательной верификации диагноза является целиакография, малоинвазивный и безопасный метод, даже на ранних сроках послеоперационного периода при сохраняющихся коагуляционных нарушениях. При подтверждении синдрома обкрадывания селезеночной артерией нам представляется оправданной тактика поэтапной эмболизации сегментарных ветвей селезеночной артерии, начиная от верхнего полюса, с оценкой изменений в печеночном кровотоке. Дискутабельным остается вопрос о целесообразности и показаниях к интраоперационной перевязке селезеночной артерии.

Полученный нами опыт свидетельствует о необходимости иметь в арсенале центров, занимающихся трансплантацией печени, возможность экстренной ангиографической диагностики и интервенционной коррекции возникающих нарушений.

Синдром обкрадывания селезеночной артерией после ортотопической трансплантации печени является грозным и потенциально опасным осложнением, поэтому актуально дальнейшее накопление и систематизация опыта диагностики и лечения этого патологического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донова Л.В., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Чжао А.В. Значение комплексного УЗИ в диагностике недостаточности кровоснабжения печеночного трансплантата // *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. № 3. С. 13.
2. Руткин И.О., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Возможности эмболизации селезеночной артерии в лечении «синдрома обкрадывания» после ортотопической трансплантации печени // *Трансплантология*. 2010. № 1. С. 26–29.
3. García-Criado A., Gilabert R., Berzigotti A., Brú C. Doppler Ultrasound Findings in the Hepatic Artery Shortly After Liver Transplantation // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009. Vol. 28. P. 471–477.
4. Grieser C., Denecke T., Steffen I.G. et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation // *Eur. Radiol.* 2010 Jan. Vol. 20 (1). P. 108–117.
5. Kirbasa I., Uluo E.M.K., Ozturka A. et al. Multidetector Computed Tomographic Angiography Findings of Splenic Artery Steal Syndrome in Liver Transplantation // *Transplantation proceedings*. May 2007. Vol. 39. Issue 4. P. 1178–1180.
6. Langer R., Langer M., Neuhaus P. et al. Splenohepatic and gastroduodenal steal syndrome in liver transplant recipients // *AJR*. 2009. Vol. 193. P. 128–135.
7. Madoff D., Denys A., Wallace M.J. et al. Splenic Arterial Interventions: anatomy, indications, technical considerations, and potential complications // *RadioGraphics*. 2005. Vol. 25. S.191–211.
8. Mogl M.T., Nüssler N.C., Presser S.J. et al. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation // *Transpl. Int.* 2010 Aug. Vol. 23 (8). P. 831–841.
9. Sanyal R., Shah S.N. Role of Imaging in the Management of Splenic Artery Steal Syndrome // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2009. Vol. 28. P. 471–477.
10. Quintini C., Hirose K., Hashimoto K. et al. «Splenic artery steal syndrome» is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon // *Liver Transpl.* 2008 Mar. Vol. 14 (3). P. 374–379.
11. Umeda Y., Yagi T., Sadamori H. et al. Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft // *Transplantation*. 2008. Vol. 86 (5). P. 673–680.

ЛИМБАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КАК СПОСОБ ИНДУКЦИИ ЛОКАЛЬНОЙ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ КЕРАТОПЛАСТИКЕ ВЫСОКОГО РИСКА

Тонаева Х.Д.¹, Онищенко Н.А.², Борзенок С.А.¹

¹ ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н.Федорова» Росмедтехнологий, Москва

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

Активация деструктивного для трансплантата роговицы адаптивного и врожденного иммунитета является основной причиной помутнения его при кератопластике высокого риска. Около 46% реципиентов из этой группы являются абсолютно резистентными к применению иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклоспорином А и нуждаются в применении толеризирующих воздействий. Обнаружение в лимбальной зоне мезенхимальных прогениторных клеток, с фенотипом прогениторных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, открывает перспективу их использования для индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска, что позволит повысить качество приживления трансплантата роговицы и сократить сроки медикаментозной иммуносупрессии.

Ключевые слова: кератопластика, иммунная толерантность, мезенхимальные прогениторные клетки лимба.

LIMBAL TRANSPLANTATION AS A METHOD OF LOCAL IMMUNE TOLERANCE INDUCTION IN HIGH RISK KERATOPLASTY

Tonaeva Kh.D.¹, Onishchenko N.A.², Borzenok S.A.¹

¹ The Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

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

Activation of destructive adaptive and inherited immunity is the main reason of graft opacification by high-risk keratoplasty. Approximately 46% of recipients from this group are absolute resistant to immunosuppressive therapy with glucocorticoids and cyclosporine A and need tolerization. Discovery of limbal mesenchymal stem cells that resemble phenotype of mesenchymal stem cells of bone marrow reveal the prospects of their use like inductors of local immune tolerance in high-risk keratoplasty. It will help to increase percentage of successful engraftment and shorten the period of medical immunosuppression.

Key words: keratoplasty, immune tolerance, limbal mesenchymal stem cells.

Заболевания и травмы роговицы, приводящие к ее помутнению (бельму), занимают одно из ведущих мест среди причин слепоты и слабовидения. Трансплантация донорской роговицы – сквозная и другие виды кератопластики – является единственным эффективным методом выбора, способным максимально реабилитировать и повысить качество жизни пациентов с хирургическими заболеваниями роговицы. Между тем, несмотря на совершенствование

микрохирургической техники, принципов отбора и консервации донорского материала, а также обеспечения качественной пред- и послеоперационной терапии реципиентов, процент прозрачного приживления трансплантатов роговицы составляет 35–95% и зависит от этиологии помутнения роговицы и сроков посттрансплантационного наблюдения [3, 12].

Так, в течение первого года после кератопластики, проведенной при кератоконусе, прозрачное при-

Статья поступила в редакцию 7.02.11 г.

Контакты: Тонаева Хадиджат Джанхуватовна, аспирант, врач-офтальмолог лаборатории трансплантологии с глазным тканевым банком ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Росмедтехнологий.

Тел. 8-905-515-66-11, **e-mail:** tonxd15@gmail.com

живление (удачный исход) роговичного трансплантата достигает 95%, рубцах роговицы – 82%, буллезной кератопатии – 75%, кератитах – 72%, ожоговых бельмах – 38%. Однако с увеличением сроков посттрансплантационного периода доля прозрачного приживления трансплантатов роговиц уменьшается, а количество повторных кератопластик в общей структуре пересадок роговиц значительно возрастает, причем половина из них заканчивается очередным помутнением роговичного трансплантата.

Основными причинами помутнения трансплантата (неудачный исход) роговицы могут быть: его первичная несостоятельность, обусловленная низкой плотностью клеток заднего эпителия, ответственных за насосную функцию и прозрачность стромы роговицы; реакция отторжения трансплантата в результате активации системы специфического (адаптивного) иммунитета реципиента на донорские антигены; развитие вторичной глаукомы, а также рецидив первичного основного заболевания роговицы [34].

В настоящее время, благодаря достижениям микрохирургической техники, использованию протекторов эндотелия (внутреннего эпителия) роговицы, оптимизации протоколов отбора и консервации трупных донорских роговиц, частота помутнения трансплантата роговицы вследствие его первичной несостоятельности, связанной с неиммунными факторами, сократилась до 1% [3].

Послеоперационная глаукома, которая в недалеком прошлом занимала второе место среди причин помутнения роговичного трансплантата, с помощью современных методов офтальмомикрохирургии практически полностью устранена [10]. Достаточно частой причиной помутнения роговичного трансплантата остается рецидив первичного заболевания роговицы, в частности рецидив кератитов герпетической этиологии. В 47% наблюдений после кератопластики возникает манифестация латентных инфекций, которая в 60% у этой категории реципиентов приводит к развитию реакции отторжения трансплантатов роговицы путем первичной активации системы врожденного иммунитета [30].

У пациентов с наследственными формами дистрофий роговицы симптомы болезни трансплантата, связанные с развитием иммунобиологических реакций после кератопластики, встречаются реже, чем при кератитах, хорошо поддаются медикаментозной иммуносупрессии и проявляются лишь в 15% наблюдений в отдаленные сроки [45].

По данным Turpin и соавторов [45], к наиболее значимым факторам высокого риска помутнения роговичных трансплантатов следует относить вялотекущие посттрансплантационные воспалительные реакции переднего сегмента глаза, возникно-

вание васкуляризации трансплантата, повторные и двусторонние кератопластики, молодой возраст реципиента.

По мнению ряда авторов [23], реакции острого и хронического отторжения роговичных трансплантатов, развивающиеся в результате активации адаптивного (специфического) иммунитета и врожденного (неспецифического) иммунитета, являются основными причинами неблагоприятного исхода кератопластик и возникают в 25–70% от всех наблюдений в зависимости от этиологии помутнения роговицы.

Развитие деструктивного иммунного ответа на трансплантат роговицы

В 1948 г. Roufique и соавт. [34] впервые ввели в офтальмологическую литературу термин «болезнь трансплантата роговицы», а в 1972 г. на Международном офтальмологическом симпозиуме, посвященном этой проблеме, было принято научное определение термина «реакция отторжения трансплантата роговицы», согласно которому, соответствующий диагноз «может быть поставлен, если первично прозрачный трансплантат роговицы на спокойном глазу становится отечным с признаками воспаления переднего сегмента глаза, включая эндотелиальную линию отторжения, не ранее чем через 10 дней после кератопластики». Возникновение реакции отторжения трансплантата роговицы является следствием выраженной активации системы адаптивного иммунитета реципиента, при которой тканевые компоненты донорской роговицы, выступающие в роли антигена, и антигенпрезентирующие клетки (клетки Лангерганса или дендритные клетки), пассивно перенесенные с трансплантатом (лейкоциты-пассажиры) [31], являются главными индукторами эффекторных иммунных реакций в ткани трансплантата, вызывающих его повреждение или гибель [19]. Интенсивность, продолжительность и исход иммунной реакции на трансплантат определяются степенью антигенных различий между донором и реципиентом, особенностями трансплантата и ложа, в которое осуществляют пересадку (наличие сосудистой сети и лимфоидной ткани), наличием предшествующей перекрестной аллоантгенной сенсibilизации реципиента, а также выбранной схемой иммуносупрессии [16].

Развитие деструктивного иммунного ответа в организме реципиента на трансплантат включает три фазы: фазу распознавания аллоантигена, фазу иммунной перестройки и эффекторную фазу. После пересадки лейкоциты-пассажиры из трансплантата, представляющие собой незрелые дендритные клетки донора, мигрируют в лимфоидные органы реципиента и там быстро дифференцируются, приобре-

тая функции донорспецифичных антигенпрезентирующих клеток (АПК). При реализации II фазы иммунного ответа в организме реципиента активируются два пути презентации аллоантигенов интактным (наивным) Т-лимфоцитам реципиента, которые обозначаются как прямой и непрямой (косвенный) пути [1]. АПК, представляющие донорский антиген, начинают напрямую стимулировать большую субпопуляцию наивных Т-клеток реципиента с образованием CD4 (хелперов) первого и второго типов (Th1, Th2), осуществляющих эффекторный ответ, а также реакцию CD8 (киллеров) и В-лимфоцитов (индукторов антителогенеза), ответственных за клеточную и гуморальную составляющие процесса отторжения органа или ткани. Этот путь представления аллоантигена донорскими АПК наивным Т-клеткам (T₀) реципиента назван прямым. Прямой путь активируется при остром отторжении в раннем посттрансплантационном периоде (в течение 1–2 мес.), когда пересаженный орган еще содержит большое количество донорских дендритных АПК. Ослабить этот путь возможно при подборе донора и реципиента по системе HLA. Однако в связи с гистогематической привилегированностью и отсутствием сосудов в тканях роговичного трансплантата подбор донора по HLA-системе улучшает результаты сквозной кератопластики только на 12–15% и в настоящее время применяется крайне редко [14].

Второй – непрямой, или классический, путь представления донорского антигена активируется и играет ведущую роль в развитии хронического отторжения. При реализации этого пути в АПК реципиента происходит сначала процессинг (распознавание) донорских белков, синтезированных на HLA- и на минорных генах гистосовместимости, по которым донорский орган или ткань отличается от органа или ткани реципиента, а затем эти клетки презентуют процессированный антиген аутологичным наивным Т-клеткам [1].

Дифференцировка Т-клеток, возникающая после антигенной стимуляции по прямому и косвенному пути, создает в лимфоидных органах пул зрелых функционально активных эффекторных клеток, а также субпопуляцию Т-регуляторных клеток (Treg) [8].

Известно, что дифференцированные CD8 Т-клетки поступают из органов иммунной системы в трансплантат и вступают в специфическую реакцию разрушения его за счет активации собственных антигенраспознающих рецепторов [38, 40]. Эту реакцию усиливают Th₁-клетки воспаления, которые, секретуруя IL-2 и IFN-γ, привлекают в зону отторжения макрофаги, активизируют их, вызывая тем самым неспецифический лизис трансплантата. Показано, что донорспецифичные Т-лимфоциты, сен-

сибилизированные через путь непрямого распознавания антигена, более эффективно кооперируются с В-лимфоцитами, в результате чего возрастает продукция антител к антигенам донора. Следствием таких событий становится отторжение трансплантата по гуморальному механизму, при котором имеет место постепенно нарастающее повреждение сосудистого русла, а также фиксация в эндотелии сосудов и ткани трансплантата иммуноглобулинов G, M, A и компонентов комплемента [1]. Th₂-хелперы и Treg вместе образуют такой пул CD4 Т-клеток, который осуществляет надзор и регуляцию специфичности, а также силу эффекторного ответа Т- и В-лимфоцитов: Th₂ разрешают и стимулируют эффекторные реакции CD8 Т- и В-лимфоцитов; Treg запрещают и прекращают эффекторный ответ, причем обе субпопуляции CD4-клеток способны также образовывать соответствующие клоны клеток памяти, которые сохраняются в течение всей жизни. При этом выработка эффекторного ответа (реактивность или толерантность) по презентуемому антигену определяется характером взаимодействия Th₂-хелперов и Treg в конкретных условиях. Следует подчеркнуть, что значение CD8 и CD4 популяций Т-клеток и их субклонов не ограничивается участием этих клеток в процессах иммуногенеза – они являются индукторами физиологической и репаративной регенерации клеток и тканей в организме за счет продукции ими большого спектра регуляторных пептидов, соотношение которых определяет состояние процессов морфогенеза: гибели, сохранения или активной регенерации клеток поврежденного органа [7].

В связи с особенностями строения роговицы, отсутствием в ней кровеносных и лимфатических сосудов и ее изоляцией от других тканей гематофтальмическим барьером, еще со времен академика В.П. Филатова у офтальмологов возникали сомнения в наличии антигенных свойств у самой роговичной ткани. Однако в опытах на животных с трансплантацией роговицы была подтверждена подчиненность ее общим принципам развития деструктивного иммунного ответа [32]. Было установлено, что белкам роговицы присущи антигенные свойства, что из экстрактов роговицы различными способами может быть выделено более десяти антигенов, представляющих наружный и внутренний эпителий, а также строму, и что некоторые антигены роговицы способны вызывать аутосенсебилизацию и стимулировать синтез антител [6].

По данным литературы [19, 31], характер приживления роговичных трансплантатов в 70–80% наблюдений находится в прямой зависимости от предоперационной активации иммунитета и послеоперационной динамики его показателей: от соотношения пулов отдельных популяций иммуноком-

петентных клеток, количества циркулирующих иммунных комплексов, уровней антител и цитокинов, в первую очередь IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови и в слезе, а также от наличия сенсбилизации иммунокомпетентных клеток к антигенам роговицы.

Иммunosупрессивная терапия при трансплантации роговицы

Традиционно для защиты трансплантата роговицы в офтальмологии применяют глюкокортикоиды, иммуносупрессивный эффект которых связывают с торможением синтеза ряда белков и пептидов, прежде всего цитокинов IL-1 β и IL-2, которые препятствуют активации Т-лимфоцитов и макрофагов, а также развитию клеточных иммунных реакций [2]. Под действием глюкокортикоидов снижается синтез и активность интерферонов, простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, фактора активации тромбоцитов, гистамина и нейтральных протеаз, которые, как известно, участвуют в развитии воспалительных реакций. Однако при использовании глюкокортикоидов в средних дозах синтез антител не нарушается [24]. У пациентов, не входящих в группу высокого риска отторжения кератотрансплантата, при отсутствии признаков системного иммунологического дисбаланса часто ограничиваются местным применением глюкокортикоидов. Между тем локальная стероидная терапия оказывается явно недостаточной при выявлении системного иммунологического дисбаланса, характерного для больных с высоким риском отторжения трансплантата при кератопластике (например, при ожогах роговицы). В таких случаях используются схемы внутривенного и перорального введения глюкокортикоидов, но часто эти препараты даже в высоких дозах не могут обеспечить прозрачного приживления кератотрансплантата [42].

Цитостатики (циклофосфамид, 6-меркаптопурин, а также азатиоприн), из-за серьезных побочных эффектов, вызываемых ими (нарушение гемопоэза и регенерации тканей, угнетение всех форм иммунного ответа, в том числе защиты от инфекций), в настоящее время для предотвращения развития болезни трансплантата используются очень редко.

Препаратом выбора в офтальмологии стал селективный иммуносупрессивный препарат – циклоспорин А (сандиммун, имуспорин, консупрен), механизм действия которого обусловлен торможением экспрессии генов цитокинов, активаторов отторжения, в том числе IL-2 и IFN- γ . В отличие от стероидов циклоспорин А не только уменьшает высвобождение IL-2, но и блокирует связывание его с рецепторами на клеточной мембране [22], в результате чего блокируется активация Т- (преимущественно

цитотоксических и хелперов) и В-лимфоцитов и, таким образом, подавляются клеточные иммунные реакции. В отличие от цитостатиков циклоспорин А не угнетает гемопоэз и не влияет на функции фагоцитов, т. е. не нарушает противоинфекционный иммунитет [47].

По данным M.O. Price и F.W. Price [35], представляется целесообразным местное сочетанное применение циклоспоринона А и глюкокортикоидов, которое более чем в 2 раза увеличивает вероятность прозрачного приживления роговичного трансплантата при повторной пересадке роговицы по сравнению с местным применением только глюкокортикоидов; использование глазных капель циклоспоринона А в комбинации с пероральным приемом стероидов также позволяет значительно снизить частоту реакций отторжения и ускорить отмену стероидов.

Наряду с положительными отзывами о комбинированном местном применении циклоспоринона А и глюкокортикоидов все исследователи указывают и на их отрицательные свойства, такие как развитие вторичной глаукомы, катаракты, эпителиопатии роговицы, манифестации латентных вирусных инфекций, грибковых поражений и присоединение вторичной бактериальной инфекции [23]. В случаях системного применения этих препаратов отмечается развитие гепато- и нефропатий. Исследованиями Т.Г. Балаян [2] было показано, что около 46% лиц в группе кератопластики высокого риска являются абсолютно резистентными к применению как локальной, так и системной иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклоспорином А.

В целом мировой опыт применения иммуносупрессивной терапии при трансплантациях показывает, что непрерывное применение малых доз и только одного иммуносупрессора в большинстве случаев позволяет достигнуть многолетней квазитолерантности, то есть долгосрочного функционирования органа (ткани) на фоне иммуносупрессии. Однако даже такой шадящий способ медикаментозной иммуносупрессии многими зарубежными авторами признается неадекватным и неоптимальным как в плане продолжительности жизни больного, так и в плане ее качества. Такая оценка современной медикаментозной иммуносупрессии привела в последние годы к интенсивному поиску новых методов подавления иммунных реакций, способных с помощью филогенетически обусловленных в организме реципиента механизмов создать в посттрансплантационном периоде надежную и стабильную антигенспецифическую толерантность, обеспечивающую многолетнее выживание как трансплантата, так и пациента, при качестве жизни, практически не отличающемся от здорового человека [40].

Перспективы сотрансплантации лимбальных стволовых/прогениторных клеток при кератопластике высокого риска в качестве метода индукции локальной иммунной толерантности

Известно, что все реакции распознавания аллоантигена происходят главным образом в периферических лимфоидных органах: селезенке, лимфоузлах и лимфоидных образованиях типа пейеровых бляшек в кишечнике при непосредственном участии наивных лимфоцитов (T_0) и антигенпрезентирующих клеток (АПК). Там же протекают процессы пролиферации и дифференцировки этих клеток. Образовавшиеся в результате реакции распознавания эффекторные формы В-лимфоцитов, CD4- (Th1-, Th2-, Treg-клетки) и CD8-Т-лимфоциты, а также клетки памяти в дальнейшем принимают участие в реализации эффекторных реакций в тканях трансплантата. Только в периферических иммунокомпетентных органах создаются условия для окончательного созревания наивного Т-лимфоцита, но и там этот процесс регулируется множеством условий, при отсутствии которых происходит либо гибель лимфоцита апоптозом, либо развивается его анаргия (ареактивность).

В последние годы многочисленными исследованиями установлено, что важными участниками регуляции развития эффекторных реакций в тканях трансплантата, формирования иммунной толерантности, а также восстановительной регенерации поврежденных тканей являются костный мозг и тимус – центральные органы иммуногенеза в организме [5, 7]. Оказалось, что введение стволовых/прогениторных клеток костного мозга (гемопозитической или мезенхимальной стромальной фракции) при развитии иммунопатологического процесса в организме (аутоиммунная язва желудка, аутоиммунный сахарный диабет и др.) не только стимулирует ускоренную регенерацию поврежденного органа, но также активирует восстановление структуры и перепрограммирование функции лимфоидных органов (тимуса и селезенки). Это проявляется пролонгированной коррекцией цитокинового баланса в организме и накоплением в нем Treg-клеток – CD4+CD25+Treg с супрессорными свойствами [5, 33]. Причем такие клетки обнаруживаются не только в органах иммуногенеза и периферической крови, но и в поврежденных тканях, вызывая супрессию эффекторных (цитотоксических) Т-клеток.

Исследованиями Joffre и соавт. [27] было также установлено, что при развитии острого и хронического отторжения трансплантата именно Т-клеточно-опосредованная иммунорегуляция является одним из главных механизмов поддержания антигенспецифической толерантности в организме.

При этом формирование антигенспецифической толерантности достигается путем «специфического перевоспитания» (кондиционирования) донорским антигеном наивных T_0 -лимфоцитов реципиента при контакте их с незрелыми АПК донора (дендритные клетки с плазмодным фенотипом, выделенные из малодифференцированных клеток костного мозга донора), в процессе которого происходит регуляторное накопление в организме активных супрессоров – Treg-клеток с фенотипом CD4+CD25+Foxp3+.

В других исследованиях [48] было подтверждено, что эти клетки пролиферируют и сохраняют свою антигензависимую супрессивную функцию в дозозависимых исследованиях, если в качестве АПК были использованы активированные антигеном дендритные клетки донора. Дальнейший анализ регуляторной функции CD4+CD25+Foxp3+ клеток в модельных системах показал, что такие лимфоциты, однажды активированные дендритными клетками донора, уже не нуждаются в антигене и подавляют эффекторные реакции *in vitro* и *in vivo*, т. е. являются «профессиональными супрессорами» [39]. Активация гена Foxp3 является существенным фактором для функции Treg-клеток, так как приводит к блоку синтеза провоспалительных цитокинов, в частности IFN- γ . Многочисленными исследованиями показана способность Treg к продлению выживания аллотрансплантата, которая была обусловлена предотвращением пролиферации эффекторных клеток как путем прямого взаимодействия и элиминации антигенспецифических клонов, так и путем создания условий для активации синтеза такого профиля цитокинов, при котором супрессируются и антигеннеспецифические клоны (так называемая «инфекционная толерантность») [41, 27]. Когда Treg-клетки активированы антигеном, они продуцируют цитокины TGF- β и IL-10 с супрессивными свойствами, и очевидно, этим можно объяснить тот факт, что Treg-клетки угнетают пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов наивными CD4+ (CD4+CD25-), CD8+, а также Th1- и Th2-клетками [44]. Большинство Treg-клеток запрограммированы в тимусе и составляют пул естественных или натуральных Treg (nTreg). Однако оказалось, что общий пул Treg может быть увеличен за счет индуцированного, или адаптивного, пула Treg (iTreg), который образуется *de novo* из пула наивных CD4+ предшественников в периферической лимфоидной ткани при взаимодействии Т-клеточного рецептора T_0 -клеток с донорским антигеном в присутствии TGF- β и IL-2 [20], превращающих фенотип наивных Т-клеток (CD4+CD25-) в фенотип натуральных супрессоров – Treg (CD4+CD25+) за счет экспрессии в них транскрипционного фактора гена Foxp3 [17]. В ряде работ [33, 46, 49] уточняются механизмы супрессорного действия Treg-клеток и

развитие иммунной толерантности, среди которых важную роль отводят:

- 1) клеточной контактно-зависимой супрессии, опосредуемой через CTLA-4-CD80 или CD86 или через прямые цитолитические механизмы;
- 2) поглощению Treg-клетками ростового фактора – IL-2, в результате чего ингибируется дифференцировка и пролиферация T-эффекторных CD8+ клеток, а также индуцируется их апоптоз;
- 3) продукции Treg-клетками противовоспалительных цитокинов – IL-10, TGF- β с супрессивными свойствами и активации костимулирующих молекул, которые, в свою очередь, способствуют дифференцировке и генерации новых Treg-клеток.

Полагают, что пул Treg-клеток и надежность выработки иммунной толерантности в организме могут быть повышены за счет активации (независимой экспрессии) гена Foxp3 не только наивных, но и антигенспецифических CD4+ T-клеток памяти и что использование стратегии избирательной (антигенспецифической) Treg иммунной модуляции позволит избавиться от проблем, сопутствующих медикаментозной иммуносупрессивной терапии, пожизненно используемой для создания иммунной толерантности в организме при трансплантации органов и тканей [11, 39].

В настоящее время полагают, что стратегия антигенспецифической иммуномодуляции может быть с большим успехом достигнута при использовании мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, которые обладают иммунорегуляторными свойствами, способствующими ограничению и подавлению иммунных реакций на донорский антиген. Известно, что МСК человека слабо экспрессируют HLA молекулы класса I и не экспрессируют HLA молекулы класса II, а также CD80, CD86, CD40 или CD40L костимулирующие молекулы [21, 29], и поэтому МСК не в состоянии запустить T-клеточную активацию [15]. Более того, МСК способны ингибировать аллостимулированную T-клеточную пролиферацию и активировать размножение CD4+CD25+ T-клеток [9], что связывают с активацией ими секреции таких медиаторов, как простагландин E2 (PGE2), TGF β 1, IL-10 и HGF [15, 21]. В свою очередь, МСК ингибируют дифференцировку моноцитов в дендритные клетки [26], модулируют функции B-клеток [18] и ингибируют цитотоксичность клеток-киллеров (NK) [43]. Указанные свойства МСК открывают новые перспективы использования их для торможения развития реакции отторжения трансплантата.

Считается, что стволовые/прогениторные клетки (СПК) костного мозга являются наиболее доступным источником получения регионарных СПК, однако список тканей, содержащих СПК, которые

могли бы быть использованы для индукции иммунной толерантности, достаточно велик и включает практически все регенерирующие ткани, очевидно, и ткани глаза: роговицу и сетчатку.

Из литературы известно [4], что еще в 1971 г. Davanger и Evensen, наблюдая миграцию эпителия от лимба к центру роговицы в процессе ее эпителизации, впервые предположили, что обновление роговичного эпителия происходит за счет клеток, расположенных в зоне лимба. Лимб анатомически окружен сосудами (палисадами Фогта), обеспечивающими снабжение клеток этой зоны питательными веществами и регуляторными пептидами и представляет собой нишу для регионарных СПК. Дальнейшие исследования подтвердили локализацию СПК в лимбальной зоне и позволили охарактеризовать их как клетки с высокой пролиферативной способностью и большей продолжительностью существования по сравнению с центральными клетками роговицы. Было показано, что клетки лимбальной зоны не экспрессируют цитокератин 3 – маркер дифференцировки роговичных кератиноцитов, что хирургическое удаление лимбальной зоны приводит к замедлению регенерации роговицы и образованию эпителия «нероговичной природы», а ауто- или аллогенная лимбальная трансплантация – к восстановлению роговичного эпителия [25]. В ряде работ также показано, что клетки лимбальной зоны являются СПК именно для роговицы, но не для конъюнктивальных кератиноцитов, так как у лимбальных СПК имеется комплекс маркеров, таких как p63, экспрессирующихся в ядре, ABCG2, экспрессирующихся в цитоплазме и alpha9-интегрин – на мембране клетки, которые позволяют легко отличить эти клетки от других эпителиальных клеток в роговице [13, 28, 37]. Обнаруженные в лимбальной зоне мезенхимальные СПК, обладающие фенотипом, сходным с мезенхимальными СПК костного мозга [36], благодаря своим паракринным свойствам и межклеточным взаимодействиям обеспечивают процессы самоподдержания пула эпителиальных СПК и пожизненную восстановительную регенерацию роговицы.

Таким образом, существование в лимбальной зоне роговицы клеток со стволовыми/прогениторными свойствами позволяет предполагать целесообразность их использования для выработки местной иммунной толерантности при сочетанной трансплантации с донорской роговицей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление в лимбальной зоне роговицы прогениторных клеток со свойствами прогениторных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга открывает перспективу их использования для ин-

дукции локальной иммунной толерантности при трансплантации роговицы. Сочетанная трансплантация клеток лимбальной зоны при кератопластике должна повысить качество приживления трансплантата роговицы, способствовать сокращению сроков применения медикаментозной иммуносупрессии, а также улучшить качество жизни пациентов, резистентных к медикаментозной иммуносупрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. I. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат. II. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 3. С. 112–128.
2. Балаян Т.Г. Дифференцированная тактика иммуносупрессивного лечения при кератопластике высокого риска: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. С. 123–124.
3. Борзенко С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. С. 23–26.
4. Николаева Л.Р., Ченцова Е.В. Лимбальная клеточная недостаточность // Вестник офтальмологии. 2006. № 3. С. 43–47.
5. Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е. и др. Клетки костного мозга донора как регуляторы иммунной толерантности в организме реципиента при аллогенной пересадке органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 97–102.
6. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеально-го тракта. Патогенез, диагностика, обоснование терапии: Дисс. ... докт. биол. наук. М., 1991. С. 221–227.
7. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М.: Лавр, 2009.
8. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор Foxp3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176–188.
9. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // Blood. 2005. Vol. 105. P. 1815–1822.
10. Aldave A.J., Rudd J.C., Cohen E.J. et al. The role of glaucoma therapy in the need for repeat penetrating keratoplasty // Cornea. 2000. Vol. 19. P. 6772–6776.
11. Allan S.E., Alstad A.N., Merindol N. et al. Generation of potent and stable human CD4⁺ T regulatory cells by activation – independent expression of Foxp3 // Mol. Ther. 2008. Vol. 16. P. 194–202.
12. Ardis S., Di Quirico G., Barahmandpour S. et al. Quality control of 2721 cornea transplantations of issued by Center of Corneal Analysis and conservation by the Bank of Tissue and Cells of Tuscany // Transplant Proc. 2003. Vol. 35. № 5. P. 2029–2030.
13. Arpitha P., Prajna N.V., Srinivasan M., Muthukkaruppan V. A method to isolate human limbal basal cells enriched for a subset of epithelial cells with a large nucleus/cytoplasm ratio expressing high levels of p63 // Microsc. Res. Tech. 2008. (6). P. 469–476.
14. Bartels M.C., Doxiadis I.I., Colen T.P. et al. Long-term outcome in high-risk corneal transplantation and the influence of HLA-A and HLA-B matching // Cornea. 2003. Vol. 22. № 6. P. 552–556.
15. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M. et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* and prolong skin graft survival *in vivo* // Exp. Hematol. 2002. Vol. 30. P. 42–48.
16. Bohringer D., Spierings E., Enczmann J. et al. Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation // Transplantation. 2006. Vol. 27. № 8. P. 1037–1041.
17. Chatila T.A. Molecular mechanisms of regulatory T-cell development // Chem. Immunol. Allergy (Basel, Karger). 2008. Vol. 94. P. 16–28.
18. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions // Blood. 2006. Vol. 107. P. 367–372.
19. Coster D.J., Williams K.A. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation // Am. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 140. № 6. P. 1112–1122.
20. Davidson T.S., Di Paolo R.J., Andersson J. et al. Cutting Edge: IL-2 is essential for TGF- β -mediated induction of Foxp3 T-regulatory cells // J. Immunol. 2007. Vol. 178. P. 4022–4026.
21. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M. et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli // Blood. 2002. Vol. 99. P. 3838–3843.
22. Foulks G.N. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease // Int. Ophthalmol. Clin. 2006. Vol. 46. № 4. P. 105–122.
23. Hamrah P., Djalilian A.R., Stulting R.D. Immunologically High-Risk Penetrating Keratoplasty. In: Kratchmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J. // Cornea. 2nd Edition, Chapter 133. St. Louis: Mosby. 2005. P. 1619–1635.
24. Hirose R., Vincenti F. Immunosuppression: today, tomorrow, and withdrawal // Semin. Liver. Dis. 2006. Vol. 26. № 3. P. 201–210.
25. James E.S., Rowe A., Ilari L. et al. The potential for Eye bank limbal rings to generate cultured corneal epithelial allografts // Cornea. 2001. Vol. 20. № 5. C. 488–494.
26. Jiang X.X., Zhang Y., Liu B. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells // Blood. 2005. Vol. 105. P. 4120–4126.
27. Joffre O., Santolaria T., Calise D. et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4⁺CD25⁺Foxp3 regulatory T-lymphocytes // Nat. Med. 2008. Vol. 14. P. 888–892.
28. Krulova M., Pokorna K., Lencova A. et al. A rapid separation of two distinct populations of mouse corneal

- epithelial cells with limbal stem cell characteristics by centrifugation on percoll gradient // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008. Vol. 49 (9). P. 3903–3908.
29. *Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyaner D. et al.* Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells // *J. Biomed. Sci.* 2003. Vol. 10. P. 228–241.
30. *Mayer K., Reinhard T., Reis A. et al.* Synergistic antiherpetic effect of acyclovir and mycophenolate mofetil following keratoplasty in patients with herpetic eye disease: first results of a randomised pilot study // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2003. Vol. 41. № 12. P. 1051–1054.
31. *Niederhorn J.Y.* Immunology and immunomodulation of corneal transplantation // *Int Rev Immunol.* 2002. Vol. 21 (2–3). P. 173–196.
32. *Niederhorn J.Y.* See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 6. P. 354–359.
33. *Peng Y., Laouar Y., Li M.O. et al.* TGF- β regulates *in vivo* expansion of Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells responsible for protection against diabetes // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101. P. 4572–4577.
34. *Pleyer U., Bertelmann E.* Differential diagnosis and therapy of graft rejection after keratoplasty // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2005. Vol. 222. № 11. P. 863–869.
35. *Price M.O., Price F.W.* Efficacy of topical cyclosporine 0.05% for prevention of cornea transplant rejection episodes // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113. № 10. P. 1785–1790.
36. *Polisetty N., Fatima A., Madhira S.L. et al.* Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye // *Mol Vis*. 2008. Vol. 14. P. 431–442.
37. *Raeder S., Utheim T.P., Utheim O.A. et al.* Effect of limbal explant orientation on the histology, phenotype, ultrastructure and barrier function of cultured limbal epithelial cells // *Acta Ophthalmol Scand.* 2007. Vol. 85 (4). P. 377–386.
38. *Reichardt P., Dornbach B., Rong S. et al.* Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse // *Blood*. 2007. Vol. 110 (5). P. 1519–1529.
39. *Roncarolo M.G., Battaglia M.* Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and allogeneic antigens in humans // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 585–598.
40. *Salama A.D., Womer K.L., Sayegh M.H.* Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross // *J. of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 5419–5423.
41. *Sakaguchi S.* Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // *Nat. Immunol.* 2005. Vol. 6. P. 345–352.
42. *Scheer S., Touzeau O., Borderie V. et al.* Immunosuppression in corneal transplantation // *J. Fr. Ophthalmol.* 2003. Vol. 26. № 6. P. 637–647.
43. *Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S. et al.* Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation // *Blood*. 2006. Vol. 107. P. 1484–1490.
44. *Stassen M., Jonuleit H., Muller C. et al.* Differential regulatory capacity of CD25⁺ T regulatory cells and pre-activated CD25⁺ T regulatory cells on development, functional activation and proliferation of Th2 cells // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. P. 267–274.
45. *Tuppin P., Poinard C., Loty B. et al.* Risk factors for corneal re-raft in patients on the French waiting list // *Cornea*. 2004. Vol. 23. № 7. P. 704–711.
46. *Van der Vliet H.J., Nieuwenhuis E.E.* IPEX as a result of mutations in FOXP3 // *Clin. Dev. Immunol.* 2007. Vol. 2007. P. 890–917.
47. *Warrington J.S., Shaw L.M.* Pharmacogenetic differences and drug-drug interactions in immunosuppressive therapy // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 487–503.
48. *Yamazaki S., Iyoda T., Tarbell K. et al.* Direct expansion of functional CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 198. P. 235–247.
49. *Yamazaki S., Patel M., Harper A. et al.* Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction // *PNAS*. 2006. Vol. 103 (8). P. 2758–2763.
50. *Zheng Y., Rudensky A.Y.* Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage // *Nat. Immunol.* 2007. Vol. 8. P. 457–462.

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ПОЧЕК И АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

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

¹ ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени 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 приведены данные литературы об ишемическом повреждении аллотрансплантированных почек. Рассматривается взаимосвязь между активностью матриксных металлопротеиназ и ишемическими повреждениями почек.

Ключевые слова: ишемические повреждения, аллотрансплантированные почки, матриксные металлопротеиназы.

ISCHEMIC INJURY OF KIDNEY ALLOGRAFTS AND EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES

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

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

In the following paper we present the literature review concerning the correlation between the ischemic injury of kidney allografts and matrix metalloproteinases activity.

Key words: ischemic injury, kidney allografts, matrix metalloproteinases.

Одним из важнейших осложнений в раннем послеоперационном периоде остаются ишемические повреждения аллотрансплантированных почек (АТП) [1, 3, 4]. Ишемическое повреждение донорских почек развивается в несколько этапов: 1) первичная тепловая ишемия, 2) холодовая ишемия, 3) вторичная тепловая ишемия.

Первичная тепловая ишемия начинается у трупных доноров в агональном периоде, когда в связи с нестабильной гемодинамикой нарушается кровообращение в почках. Степень повреждения почек на этом этапе зависит от качества реанимационных мероприятий. В дальнейшем при неэффективности реанимации и после констатации смерти донора на степень продолжающейся первичной тепло-

вой ишемии влияет качество «кондиционирования донора» и длительность периода от пережатия сосудов почек у доноров со смертью мозга (ДСМ) или остановки кровообращения у асистолических доноров (АСД) до начала холодовой консервации [2].

Холодовая ишемия начинается с момента промывки сосудов почек охлажденным консервирующим раствором и продолжается весь период холодовой консервации. Несмотря на многолетние исследования в области консервации донорских органов [3, 4, 16], эта проблема полностью не решена, и до настоящего времени продолжают работы по совершенствованию консервирующих растворов и методов консервации [10, 13, 19, 21–23, 27, 41, 54, 57].

Статья поступила в редакцию 18.01.11 г.

Контакты: Минина Марина Геннадиевна, к. м. н., руководитель Московского координационного центра органного донорства.
Тел. 8-903-581-00-41; *e-mail:* minmar50@yahoo.com

Ранее считали, что холодовая ишемия вызывает незначительное повреждение почки по сравнению с тепловой ишемией. В экспериментах, а затем и в клинике было показано сохранение функции донорской почки (ДП) при холодной консервации до 48 ч. Н.К. Kaneku и P.I. Terasaki [29] полагают, что время холодной ишемии имеет относительно малое влияние на выживание АТП. Тем не менее есть исследования, которые показывают и значительный ущерб от холодной ишемии. Установлено, что холодовая ишемия почек от АСД вызывает активацию каскада реакций, приводящих к апоптозу эпителиоцитов канальцев [6].

D. Mikhalski с соавт. [40] изучал влияние времени холодной ишемии на отсроченную функцию трансплантата (ОФТ), острое отторжение (ОсОт) и отдаленное выживание АТП у пациентов, находящихся на современной иммуносупрессивной терапии. Большинство пациентов в качестве базовой терапии получало ингибитор кальциневрина: циклоспорин (43%) или такролимус (52%). В качестве индукционной терапии 76% пациентов получили АЛГ. У пациентов с ОФТ изучали частоту ОсОт в первый год после операции и выживание АТП в отдаленные сроки. Был проведен одно- и многофакторный анализ для определения значимых факторов, влияющих на исход АТП. Отсроченная функция трансплантата была у 16,2% пациентов. И пожилой возраст доноров, и более длительное время холодной ишемии были значительными факторами риска ОФТ. На ОФТ не влияло то, что получали или не получали пациенты перед трансплантацией ингибитор кальциневрина. В течение первого года ОсОт наблюдали у 16,5% пациентов. При многофакторном анализе независимыми предикторами ОсОт были продолжительность диализа, время холодной ишемии, наличие лимфоцитотоксических антител больше чем 5% и расхождение по HLA-A, B и DR. Каждый час холодной ишемии увеличивает риск отторжения на 4%. Три претрансплантационных параметра определяли повышение риска потери АТП: более молодой возраст реципиента, наличие лимфоцитотоксических антител более чем 5% и более длительное время холодной ишемии. Отрицательное влияние на выживание АТП последнего фактора было связано не с ОФТ, а с повышением риска ОсОт. Авторы пришли к выводу, что сокращение времени холодной ишемии поможет уменьшить не только частоту ОФТ, но также и частоту ОсОт, а следовательно, и потерю АТП. Пациенты с длительным временем холодной ишемии должны получить адекватную иммуносупрессию, возможно с применением АЛГ для предотвращения ОсОт.

На основании анализа данных United Network for Organ Sharing (США) было установлено, что

сокращение времени холодной ишемии донорских почек на 4,8 ч в период с 1996-го по 2000 г. по сравнению с предыдущим пятилетним периодом ($n = 75\ 072$; $24,4 \pm 10,9$ ч в 1990–1995 гг. против $19,6 \pm 8,4$ ч в 1996–2000 гг., $p < 0,001$) улучшило результаты АТП. Частота ОФТ существенно не различалась в эти периоды (24% в 1990–1995 гг. против 25% в 1996–2000 гг.), что, возможно, связано с увеличением во втором периоде использования почек от ДРК и от асистолических доноров. Тем не менее улучшились такие показатели, как функция АТП в первое полугодие (серологический креатинин: $1,63 \pm 0,01$ мг/дл в 1996–2000 гг. против $1,75 \pm 0,01$ мг/дл в 1990–1995 гг.; $p < 0,001$) и трехлетнее выживание АТП (80% в 1996–2000 гг. против 72% в 1990–1995 гг.; $p < 0,001$). Таким образом, это исследование показало, что помимо влияния улучшенной иммуносупрессивной терапии сокращение времени холодной ишемии, возможно, также вносит вклад в улучшение результатов трансплантации почки [51].

При мультиорганном заборе увеличивается время холодной ишемии почек. По данным же P.J. Goldsmith с соавт. [17], результаты трансплантации почки при мультиорганном заборе не хуже, чем при заборе только почек. Более того, при последовательной пересадке двух почек АСД время холодной ишемии второй почки увеличивается, и, следуя логике, результаты должны были бы быть хуже. Однако P.J. Goldsmith с соавт. [17] отметил парадоксальное явление – лучшее выживание реципиентов второй почки АСД.

Вторичная тепловая ишемия начинается с момента извлечения донорской почки из охлажденного консервирующего раствора и заканчивается в момент возобновления в ней кровообращения после наложения сосудистых анастомозов. Длительность вторичной тепловой ишемии зависит от анатомических особенностей ДП и реципиента, квалификации хирургов и организации работы в операционной.

Установлено, что вторичная тепловая ишемия ведет не только к увеличению дистрофии и некроза, но также индуцирует апоптоз эпителиоцитов канальцев. Снизить степень этих патологических изменений можно добавлением антиоксидантов в консервирующие растворы [49, 50].

Исходя из изложенного в этом разделе обзора, следует, что в почках АСД будут наибольшие ишемические повреждения, в меньшей степени – в почках ДСМ и еще менее выражены – в почках живых родственных доноров (ЖРД) [55].

Ишемические и реперфузионные повреждения являются многофакторной патологией, в которой имеет место антиген-независимое воспаление, влияющее на раннюю и отдаленную функцию ал-

лотрансплантата. Это установлено как клинически, так и экспериментальными данными [7]. Реципиенты АТП, у которых до операции были признаки воспаления, определяемого по активации медиаторов воспаления в плазме крови, имеют больший риск ишемического и реперфузионного повреждения АТП. При воспалении в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение АТП иммунная система реципиента вовлекается только в ответ на повреждение тканей, а не в связи с тканевой несовместимостью [12]. Однако, по экспериментальным данным Е.А. Kouwenhoven с соавт. [32], ишемическое и реперфузионное повреждение АТП приводит к более раннему развитию эпизодов острого отторжения.

R. Lauzurica с соавт. [34] исследовал в пробах крови реципиентов почки до трансплантации уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6 (IL-6), альфа-фактора некроза опухоли (TNF- α) и ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A). Кроме того, анализировали такие факторы риска, как время холодовой ишемии, тип и длительность диализа, возраст донора и реципиента и совместимость по HLA. У 61 пациента (34,3%) была ОФТ. В группе пациентов с ОФТ по сравнению с пациентами с НФТ перед трансплантацией почки был значительно выше уровень TNF- α ($9,31 \pm 2,57$ против $10,56 \pm 3,82$ пг/мл; $p = 0,039$) и PAPP-A ($1,25 \pm 0,74$ против $1,90 \pm 1,56$ мU/L; $p = 0,002$). Однофакторный анализ показал, что PAPP-A, TNF- α , холодовая ишемия, тип диализа и возраст донора были связаны с ОФТ. Многофакторный анализ показал, что PAPP-A ($p = 0,006$), холодовая ишемия ($p = 0,009$) и тип диализа ($p = 0,046$) были независимыми факторами риска для ОФТ.

Напротив, A.K. Israni с соавт. [26] не нашел связи между ОФТ и экспрессией в трупных донорских почках генов TNF- α , трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), интерлейкина 10 (IL-10), p53 (TP53) и гем-оксигеназы 1 (HMOX1). По данным A. Fernandez с соавт. [14], использование антагонистов IL-2 не уменьшает риска острого канальцевого некроза и риска ОФТ. Тем не менее ген A20, обеспечивающий физиологический гомеостаз в почках, защищает их от воспаления и повреждения, и этим уменьшает ишемические и реперфузионные повреждения ДП [37].

J.R. Chapman [9], исследовавший нулевые биоптаты (НБт) и биопсии, выполненные по протоколу через 3 и 12 месяцев после АТП и наблюдавший пациентов в течение 15 лет, нашел, что их ишемическое и реперфузионное повреждения являются факторами, способствующими развитию хронической нефропатии.

Ишемическое повреждение ДП морфологически проявляется **острым канальцевым некро-**

зом (ОКН). Поэтому, хотя известны попытки разработки неинвазивных методов диагностики ишемических и реперфузионных повреждений АТП [22], наиболее надежным методом диагностики этого осложнения является исследование НБт ДП и одночасовых биоптатов (ЧБт) АТП.

A. Oda с соавт. [46] оценивал тубулоинтерстициальное повреждение полуколичественно, выделяя шесть степеней: 0 – отсутствует, 1–2-я степени – неспецифическое тубулоинтерстициальное повреждение и 3–5-я степени – соответственно с тяжестью острого канальцевого некроза. Продолжительность тяжелой гипотензии у донора (менее 50 мм рт. ст. или менее 80 мм рт. ст.) была значительно короче в группе с неспецифическими тубулоинтерстициальными повреждениями, чем в группе с ОКН (менее 50 мм рт. ст. – $29,7 \pm 124$ мин против $72,5 \pm 174$ мин; менее 80 мм рт. ст. – 105 ± 234 мин против 193 ± 261 мин; $p < 0,01$). Соответственно был выше и диурез в ранний послеоперационный период: свыше 1000 мл/сут трансплантат выделял на $8,28 \pm 17,5$ и $13,7 \pm 23,3$ сут соответственно ($p < 0,01$). В послеоперационном периоде последний сеанс гемодиализа в группе с неспецифическими тубулоинтерстициальными повреждениями и группе с ОКН был на $7,74 \pm 17,4$ и $13,3 \pm 23,2$ сут соответственно ($p < 0,01$), а уровень креатинина в сыворотке крови менее 2,0 мг/дл – на $25,0 \pm 30,5$ и $38,0 \pm 35,2$ сут соответственно ($p < 0,01$).

W. Gwinner с соавт. [20] проанализировал частоту ОКН в последовательных биопсиях, выполненных по протоколу (pVx) и выполненных по клиническим показаниям (iVx), а также влияние ОКН на отдаленную функцию АТП. Были оценены 612 pVx (204 АТП), выполненные через шесть недель, три и шесть месяцев после операции, а также 151 iVx, выполненные в течение первого года после трансплантации. Частота ОКН была в 40% pVx (шесть недель), 34% (три месяца) и 37% (шесть месяцев), и в 46% iVx. Острый канальцевый некроз был связан с ОФТ и пролонгированным временем холодовой ишемии в pVx, и с ОсОт в iVx. Скорость клубочковой фильтрации через 1 и 2 года после операции обратно пропорционально коррелировала с частотой ОКН и в pVx, и в iVx ($p < 0,001$). Распространенность хронических изменений через шесть месяцев была незначительно связана с ОКН (пациенты без ОКН – 36%, пациенты с ОКН – 54%), но он был связан с низкой функцией АТП в отдаленные сроки после операции [20].

Известно, что сиролimus, назначенный сразу после трансплантации почки, тормозит регенерацию эпителиоцитов канальцев и восстановление функции АТП [47].

R. Oberbauer с соавт. [45] не нашли никаких морфологических параметров в НБт ДП, которые мог-

ли бы предсказать ОФТ. Они определяли количество апоптозных эпителиоцитов в НБт ДП. В НБт с ОКН было значительно большее количество апоптозных эпителиоцитов при ОФТ, чем при НФТ. Однако увеличение количества апоптозных эпителиоцитов в НБт ДП не влияло на позднюю функцию АТП, так как серологический уровень креатинина не отличался у пациентов с ОФТ и немедленной функцией трансплантата (НФТ). Противоречивые данные о прогностическом значении апоптоза в биоптатах почек асистолических доноров приводят также P.C. Butterworth с соавт. [8].

При исследовании материала 128 НБт ДП «оптимальных» доноров, выполненных по протоколу, в 62% была найдена вакуолизация эпителиоцитов канальцев. В 28% биоптатов была умеренная или тяжелая степень ОКН [35].

Степень ОКН является сама по себе определяющим фактором дальнейшей функции АТП, а наличие или отсутствие эпизодов ОсОт не влияет на ее выживаемость [15]. Основной причиной потери АТП через пять лет после операции у пациентов с ОФТ является хроническое отторжение. Развитие фиброза в АТП индуцируется активацией РАС (ренин-ангиотензиновая система) и TGF β 1. Наблюдается прямая корреляция их активности и степени окрашивания по Массону [11].

Как уже отмечалось, ОФТ преимущественно связана с ишемическим повреждением ДП. Однако C. Askoundou-N'Guessan с соавт. [5] приводят наблюдение ОФТ, связанной с казуистикой – эмболией артерии донорской почки атероматозными массами.

Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы играют важную, но мало изученную роль в патогенезе ишемических повреждений и процессах постишемической регенерации аллотрансплантированных почек. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) или матриксинов насчитывает 26 энзимов, которые обладают некоторыми общими характерными чертами (содержат цинк в активном центре и относятся к кальцийзависимым протеиназам, обладают сходной доменной структурой, секретируются в виде проферментов, гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран, ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами и др.). По структурной организации и субстратной специфичности они разделяются на пять подсемейств: коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18), желатиназы (желатиназа А – ММП-2, желатиназа В – ММП-9), стромелизины (стромелизин-1 – ММП-3, стромелизин-3 – ММП-11), мембраносвязанные ММП (МТ-ММП) и группа неклассифицированных ММП (матрилизин, металлоэластаза) [42, 56].

Синтез и секреция ММП контролируются многими факторами, среди которых основными явля-

ются интегрин, цитокины, интерфероны, простагландин Е и др. В норме активность ММП регулируется специфическими тканевыми ингибиторами (ТИМП). Известны шесть ТИМП (ТИМП-1, 2, 3, 4, ТИМП-imp-a, ТИМП-imp-b). Они различаются по их специфическому действию: ТИМП-1 ингибирует, в основном, желатиназу В (ММП-9), а ТИМП-2 – желатиназу А (ММП-2).

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в условиях нормальной физиологии, участвуя в обмене белков соединительной ткани, в морфогенезе, ремоделировании тканей, миграции и адгезии. Ангиогенез в процессе развития организма и при патологии (заживление ран, воспаление) осуществляется целым рядом стимулирующих факторов (фактор роста фибробластов, эндотелиальный фактор роста, TGF- α и др.), которые в свою очередь стимулируют продукцию ММП (ММП-1, 2, 3, 9) эндотелиальными клетками [52, 58].

Матриксные металлопротеиназы участвуют в канцерогенезе, способствуя инвазии и опухолевой трансформации. В настоящее время проводятся многочисленные исследования по разработке ингибиторов ММП как перспективных лекарственных препаратов.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы относительно хорошо изучены при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: при атеросклерозе коронарных артерий сердца, остром инфаркте миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, аневризмах аорты, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и др. [30, 53]. Матриксные металлопротеиназы (ММПs) и их ингибиторы (ТИМПs) играют важную роль в заживлении кожных ран [24, 25].

В регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса участвует ИЛ-1 β , который повышает экспрессию ММП-1 и ММП-2, не влияя на экспрессию ММП-9 [28].

При ишемическом и реперфузионном повреждении ДП происходит накопление активированных разновидностей кислорода, которые активизируют ММП. Однако R. Ziswiler с соавт. [59] в экспериментах на крысах не нашел изменения активности ММП в течение ранней фазы ишемического и реперфузионного повреждения почки.

Позднее, K.B. Novak с соавт. [44] в эксперименте на мышах определял влияние на ОКН, индуцированный ИРП, ингибитора ММП и TNF- α -конвертирующего энзима – Marimastat (Vernalis, ВВ-2516). Оказалось, что снижение экспрессии ММП и TNF- α -конвертирующего энзима под действием ингибитора вызывает уменьшение ИРП.

Мониторинг в сыворотке крови содержания ТИМП-1 позволяет прогнозировать восстановление функции АТП и потребность в проведении гемоди-

ализа. Высокий уровень TIMP-1 (выше 370 нг/мл) в первые дни после трансплантации почки является предиктором ОФТ [33].

В эксперименте установлено, что при длительном применении циклоспорина нефротоксичность развивается в связи с повышением экспрессии TGF- β , коллагена, фибронектина, MMP-2 и MMP-9 [31].

При IgA-нефропатии пролиферация мезангиальных клеток опосредована через активацию ММП. Экспериментально установлено, что путем подавления экспрессии этих ферментов удастся привести мезангиальные клетки к физиологическому состоянию [38].

M.L. Nicholson с соавт. [43] определял зависимость между экспрессией в трансплантате генов, контролирующих накопление экстрацеллюлярного матрикса и развитием хронической нефропатии трансплантата (ХНТ). Была обнаружена положительная корреляция между уровнем тубулоинтерстициального коллагена и экспрессией в трансплантате генов TIMP-1 (РТС = 0,70, $p < 0,02$) и TIMP-2 (РТС = 0,59, $p < 0,02$). Внутритканевый фиброз был также сильно коррелирован с уровнями мРНК TGF- β (РТС = 0,67, $p < 0,002$). Наконец, TIMP-1 увеличился с экспрессией TGF- β (РТС = 0,77, $p < 0,002$). Авторы приходят к выводу, что недостаточность экстрацеллюлярного матриксного разложения может быть важным молекулярным механизмом в патогенезе ХНТ.

R. Palomar с соавт. [48] анализировали активность TGF- β 1, MMP-2 и количество тучных клеток в 53 ранних биопсиях АТП, используя иммуногистохимические методы со специфичными моноклональными антителами. Пациенты были разделены на две группы: с наличием и с отсутствием ХНТ. Количество тучных клеток не отличалось в обеих группах, но TGF- β 1 был выражен больше, а MMP-2 меньше в группе с ХНТ. Авторы полагают, что повышение экспрессии TGF- β 1 и понижение активности MMP-2 является одним из многочисленных факторов, способствующих развитию фиброза в АТП с исходом в ХНТ.

Снижение активности ММП в почках ведет к развитию фиброза и атрофии канальцев [18]. M. Mengel с соавт. [39] установил, что повышение экспрессии трех профиброзных факторов (TGF- β , тканевой трансглутаминазы – tTG – и TIMP-1) и снижение активности антифиброзного фактора (MMP-2) в биоптатах АТП коррелирует с развитием внутритканевого фиброза и канальцевой атрофии. Эти данные, проясняющие механизм раннего появления внутритканевого фиброза и канальцевой атрофии, которые вызывают дисфункцию АТП, потенциально могут улучшить результаты пересадки почки в отдаленном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 386 с.
2. *Ильинский И.М., Розенталь Р.Л.* Патология почечных аллотрансплантатов. Рига: Зинатне, 1990. 151 с.
3. *Онищенко Н.А., Шумаков В.И., Штенгольц Е.Ш.* Консервация органов и тканей / Под ред. акад. Б.В. Петровского. М.: Медицина, 1975. 252 с.
4. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Курпатовский В.И.* Фармакологическая защита трансплантата. М.: Медицина, 1983. 149 с.
5. *Ackoundou-N'Guessan C., Bismuth J., Canet S. et al.* Partial recovery of delayed graft function due to cholesterol emboli after renal transplantation // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 631–635.
6. *Bellemare S., Vigneault N., Madore F. et al.* Enhanced development of caspase-independent cortical cell death during cold storage in kidneys of non-heart-beating donors // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. № 11. P. 1742–1751.
7. *Boros P., Bromberg J.S.* New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 652–658.
8. *Butterworth P.C., Horsburgh T., Nicholson M.L.* Distribution and predictive value of apoptosis in biopsies from non-heart-beating donor kidneys // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. № 1. P. 163.
9. *Chapman J.* Chronic allograft nephropathy. Longitudinal analysis of chronic allograft nephropathy: clinicopathologic correlations // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. S108–S112.
10. *Chen W., Bennett C.F., Condon T.P.* Methoxyethyl modification of phosphorothioate ICAM-1 antisense oligonucleotides improves prevention of ischemic/reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 854.
11. *Del Prete D., Ceol M., Anglani F. et al.* Early activation of fibrogenesis in transplanted kidneys: a study on serial renal biopsies // *Exp. Mol. Pathol.* 2009. Vol. 87. № 2. P. 141–145.
12. *Dragun D., Hoff U., Park J.K. et al.* Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 5. P. 2166–2177.
13. *Erkasap S., Ates E.* L-Arginine-enriched preservation solution decreases ischaemia/reperfusion injury in canine kidneys after long-term cold storage // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. № 8. P. 1224–1227.
14. *Fernandez A., Royuela A., Quintas A., Zamora J.* Are IL2 receptor antagonist useful in high risk acute tubular necrosis kidney recipients? // *Nefrologia.* 2007. Vol. 27. № 5. P. 534–536.
15. *Furukawa T., Hattori R., Kinukawa T. et al.* Analysis of acute rejection episodes during acute tubular necrosis // *Transplant-Proc.* 1994. Vol. 26. P. 1999–2000.
16. *Goldberg L.C., Cook T., Taube D.* Pretreatment of renal transplants with anti-CD45 antibodies: optimization of perfusion technique // *Transpl. Immunol.* 1994. Vol. 2. № 1. P. 27–34.
17. *Goldsmith P.J., Ridgway D.M., Pine J.K. et al.* Outcomes Following Renal Transplantation after Multi-Organ Re-

- trieval versus Kidney Only Retrieval in Donation after Cardiac Death Donors // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver, August 15–19, 2010. MO16.08.
18. *Gong R., Rifai A., Tolbert E.M. et al.* Hepatocyte Growth Factor Modulates Matrix Metalloproteinases and Plasminogen Activator/Plasmin Proteolytic Pathways in Progressive Renal Interstitial Fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 12. P. 3047–3060.
 19. *Goujon J.M., Vandewalle A., Baumert H. et al.* Influence of cold-storage conditions on renal function of autotransplanted large pig kidneys // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 2. P. 838–850.
 20. *Gwinner W., Hinzmann K., Erdbruegger U. et al.* Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 8. P. 1684–1693.
 21. *Hammad F.T., Davis G., Zhang X., Wheatley A.M.* The role of endothelin in early renal cortical reperfusion in renal transplantation // *Eur. Surg. Res.* 2000. Vol. 32. № 6. P. 380–388.
 22. *Hauet T., Baumert H., Gibelin H. et al.* Citrate, acetate and renal medullary osmolyte excretion in urine as predictor of renal changes after cold ischaemia and transplantation // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. Vol. 38. № 11. P. 1093–1098.
 23. *Herrero-Fresneda I., Torras J., Lloberas N. et al.* Cold ischemia in the absence of alloreactivity induces chronic transplant nephropathy through a process mediated by the platelet-activating factor // *Transplantation.* 2000. Vol. 70. № 11. P. 1624–1631.
 24. *Hieta N., Impola U., Lopez-Otin C. et al.* Matrix metalloproteinase-19 expression in dermal wounds and by fibroblasts in culture // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 121. P. 997–1004.
 25. *Impola U., Toriseva M., Suomela S. et al.* Matrix Metalloproteinase-19 is expressed by proliferating epithelium but disappears with neoplastic dedifferentiation // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 103. P. 709–716.
 26. *Israni A.K., Li N., Cizman B.B. et al.* Association of donor inflammation- and apoptosis-related genotypes and delayed allograft function after kidney transplantation // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. № 2. P. 331–339.
 27. *Jain S., Bicknell G.R., Whiting P.H., Nicholson M.L.* Rapamycin reduces expression of fibrosis-associated genes in an experimental model of renal ischaemia reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 556–558.
 28. *Kaden J. J., Dempfle C.E., Grobholz R. et al.* Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2004. Vol. 280. P. 165–189.
 29. *Kaneku H.K., Terasaki P.I.* Thirty year trend in kidney transplants: UCLA and UNOS Renal Transplant Registry // *Clin. Transpl.* 2006. № 1. P. 27.
 30. *Kato R., Momiyama Y., Ohmori R. et al.* Levels of matrix metalloproteinase-1 in patients with and without coronary artery disease and relation to complex and non-complex coronary plaques // *Am. J. of Cardiology.* 2005. Vol. 95. № 1. P. 90–92.
 31. *Khanna A.K., Hosenpud J.S., Plummer M.S., Hosenpud J.D.* Analysis of transforming growth factor-beta and profibrogenic molecules in a rat cardiac allograft model treated with cyclosporine // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. № 10. P. 1543–1549.
 32. *Kouwenhoven E.A., de Bruin R.W., Bajema I.M. et al.* Cold ischemia augments allogeneic-mediated injury in rat kidney allografts // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 3. P. 1142–1148.
 33. *Kusaka M., Kuroyanagi Y., Ichino M. et al.* The increment of serum tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) predicts organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death // XXIII International Congress of the Transplantation Society. Vancouver, August 15–19, 2010. P. 39.16.
 34. *Lauzurica R., Pastor M.C., Bayes B. et al.* Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21. № 2. P. 221–228.
 35. *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.
 36. *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.
 37. *Lutz J., Luong L.A., Strobl M. et al.* The A20 gene protects kidneys from ischaemia/reperfusion injury by suppressing pro-inflammatory activation // *J. Mol. Med.* 2008.
 38. *Marti H.P.* The role of matrix metalloproteinases in the activation of mesangial cells // *Transpl. Immunol.* 2002. Vol. 9. № 2–4. P. 97–100.
 39. *Mengel M., Bock O., Priess M. et al.* Expression of pro- and antifibrotic genes in protocol biopsies from renal allografts with interstitial fibrosis and tubular atrophy // *Clin. Nephrol.* 2008. Vol. 69. № 6. P. 408–416.
 40. *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.
 41. *Moller H.E., Gaupp A., Diel K. et al.* Tissue pH in human kidney transplants during hypothermic ischemia // *Magn. Reson. Imaging.* 2000. Vol. 18. № 6. P. 743–751.
 42. *Nagase H., Visse R., Murphy G.* Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // *Cardiovascular Research (Oxford Journals).* 2005. Vol. 69. № 3. P. 562–573.
 43. *Nicholson M.L., Waller J.R., Bicknell G.R.* Renal transplant fibrosis correlates with intragraft expression of tissue inhibitor of metalloproteinase messenger RNA // *Br. J. Surg.* 2002. Vol. 89. № 7. P. 933–937.
 44. *Novak K.B., Le H.D., Christison-Lagay E.R. et al.* Effects of metalloproteinase inhibition in a murine model of renal ischemia-reperfusion injury // *Pediatr. Res.* 2010. Vol. 67. № 3. P. 257–262.

45. Oberbauer R., Rohrmoser M., Regele H. et al. Apoptosis of tubular epithelial cells in donor kidney biopsies predicts early renal allograft function // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 2006–2013.
46. 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.
47. Pallet N., Thervet E., Legendre C., Anglicheau D. Sirolimus early graft nephrotoxicity: clinical and experimental data // *Curr. Drug Saf.* 2006. Vol. 1. № 2. P. 179–187.
48. Palomar R., Mayorga M., Ruiz J.C. et al. Markers of fibrosis in early biopsies of renal transplants // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 3. P. 1468–1470.
49. Salahudeen A.K., Huang H., Joshi M. et al. Involvement of the mitochondrial pathway in cold storage and rewarming-associated apoptosis of human renal proximal tubular cells // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3. № 3. P. 273–280.
50. 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.
51. 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.
52. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases // *J. Pathol.* 2003. Vol. 200. № 4. P. 448–464.
53. Tayebjee M.H., Lip G.Y.H., Blann A.D., MacFadyen R.J. Effects of age, gender, ethnicity, diurnal variation and exercise on circulating levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2 and -9, and their inhibitors, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and -2 // *Thrombosis Research.* 2005. Vol. 115. № 3. P. 205–210.
54. Tullius S.G., Nieminen-Kelha M., Bachmann U. et al. Induction of heme-oxygenase-1 prevents ischemia/reperfusion injury and improves long-term graft outcome in rat renal allografts // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 1–2. P. 1286–1287.
55. Van den Eijnden M.M., Leuvenink H.G., Ottens P.J. et al. Effect of brain death and non-heart-beating kidney donation on renal function and injury: an assessment in the isolated perfused rat kidney // *Exp. Clin. Transplant.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 85–95.
56. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14. № 17. P. 2123–2133.
57. Yang C.W., Ahn H.J., Han H.J. et al. Pharmacological preconditioning with low-dose cyclosporine or FK506 reduces subsequent ischemia/reperfusion injury in rat kidney // *Transplantation.* 2001. Vol. 72. № 11. P. 1753–1759.
58. Zhou M., Zhang Y., Ardans J.A., Wahl L.M. Interferon-gamma differentially regulates monocyte matrix metalloproteinase-1 and -9 through tumor necrosis factor-alpha and caspase 8 // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 45406–45413.
59. Ziswiler R., Daniel C., Franz E., Marti H.P. Renal matrix metalloproteinase activity is unaffected by experimental ischemia-reperfusion injury and matrix metalloproteinase inhibition does not alter outcome of renal function // *Exp. Nephrol.* 2001. Vol. 9. № 2. P. 118–124.

ПРИМЕНЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ОТТОРЖЕНИЯ

Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.

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

В последнее время стала актуальной проблема трансплантации почки пациентам, сенсibilизированным к HLA-антигенам. Разработано несколько подходов для элиминации этих антител и осуществления успешной пересадки почки. Применение сывороточного иммуноглобулина (ИГ) для лечения некоторых аутоиммунных и воспалительных заболеваний (например, болезнь Кавасаки, синдром Гийена–Барре) оказалось весьма эффективным. Недавно было описано явление снижения титра анти-HLA-антител после введения ИГ сенсibilизированным пациентам. Противовоспалительное действие сывороточного ИГ также может быть использовано для лечения гуморального отторжения аллотрансплантата почки. Разработано несколько протоколов применения сывороточного ИГ для десенсибилизации перед трансплантацией и лечения гуморального отторжения: ИГ в высоких дозах, ИГ в низких дозах + плазмаферез (ПФ), ИГ + ПФ + ритуксимаб. Лечение по этим протоколам позволяет выполнить пересадку почки пациентам, которые ранее по иммунологическим причинам считались неоперабельными, а их применение в совокупности с новыми диагностическими технологиями привело к появлению новых подходов в лечении гуморального отторжения.

Ключевые слова: трансплантация почки, сывороточный иммуноглобулин, анти-HLA антитела, десенсибилизация, гуморальное отторжение.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN ADMINISTRATION FOR DESENSITIZATION BEFORE RENAL TRANSPLANTATION AND MANAGING ANTIBODY-MEDIATED REJECTION

Sushkov A.I., Moysyuk Y.G.

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

Much attention has been placed recently in transplantation in highly HLA-sensitized patients. In attempts to remove these antibodies and enable successful renal transplantation, several approaches have been developed. Intravenous immunoglobulin (IVIG) was found to be effective in the treatment of autoimmune and inflammatory disorders (e. g. Kawasaki disease, Guillain-Barre syndrome). Recently, a beneficial effect of IVIG on the reduction of anti-HLA antibodies was described. The anti-inflammatory effect of IVIG provides hopeful opportunities in antibody-mediated rejection (AMR) management. There are several protocols of IVIG administration for pre-transplant desensitization and AMR treatment: high-dose IVIG, low-dose IVIG + plasmapheresis, IVIG + plasmapheresis + rituximab. These advancements have enabled transplantation in patients previously considered untransplantable and in concert with new diagnostic techniques has resulted in new approaches to management of AMR.

Key words: kidney transplantation, intravenous immunoglobulin, anti-HLA antibodies, desensitization, antibody-mediated rejection.

Статья поступила в редакцию 29.03.11 г.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация почки является наиболее эффективным и единственным радикальным способом лечения больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии [24, 32]. Эффективность метода доказана результатами сотен тысяч успешно выполненных трансплантаций. Однако дефицит донорских органов и постоянно растущее количество пациентов в «листе ожидания» приводят к увеличению сроков ожидания операции, особенно в группе сенсibilизированных пациентов, имеющих в сыворотке крови антитела к комплексу гистосовместимости HLA. Появление анти-HLA-антител может являться результатом предыдущих трансплантаций, гемотрансфузий, беременностей [42].

Проблема трансплантации почки сенсibilизированным пациентам в последние годы становится все более и более актуальной ввиду того, что доля таких пациентов в «листах ожидания» постоянно растет. Например, по данным OPTN/SRTR Annual Report [1], количество пациентов, имеющих уровень предрасполагающих антител 80% и более за 10 лет (1999–2008) увеличилось на 81% (табл. 1). И на начало 2009 г. в «листе ожидания» доля пациентов с PRA \geq 80% составила 17,2%, а доля пациентов с PRA \geq 10% – 39,5%.

По данным того же источника, за 10 лет общее количество трансплантаций почки в США выросло на 29%, а количество трансплантаций сенсibilизированным пациентам с PRA \geq 80% – на 89% (табл. 2).

Однако, несмотря на значительный рост абсолютного количества операций сенсibilизированным пациентам, вероятность получить донорский орган в течение 1 года (отношение количества операций, выполненных за год, к количеству пациентов в «листе ожидания») в этой группе выросла всего на 1% и по-прежнему в 2 раза меньше, чем в группе несенсibilизированных пациентов (табл. 3).

Заметим, что даже высокий уровень анти-HLA-антител не является абсолютным противопоказанием к пересадке почки, хотя результаты таких трансплантаций хуже, чем у несенсibilизированных пациентов: выживаемость трансплантатов ниже, частота отторжений выше. Кроме того, само по себе долгое ожидание трансплантации ухудшает ее результат [32].

Схожая ситуация наблюдается не только в Соединенных Штатах, это общемировая тенденция. Каждый центр, где проводят трансплантацию почки, сталкивается с пациентами, имеющими высокий уровень предрасполагающих антител. Первоочередной задачей является идентификация таких больных еще на этапе постановки в «лист ожидания», определение уровня анти-HLA-антител, и главное, их донор-специфичности. Существуют со-

временные высокочувствительные методы, которые позволяют проводить такую диагностику [2, 3].

Выделяют два принципиальных подхода к организации трансплантации почки сенсibilизированным пациентам. Первый подход – «биологический», суть его состоит в том, чтобы наилучшим образом подобрать донорский орган реципиенту. Непременным условием такого подбора является отрицательная перекрестная проба и совместимость групп крови по системе АВ0. В идеале необходимо стремиться к максимальному совпадению HLA антигенов донора и реципиента и отсутствию у донора таких HLA-антигенов, к которым у реципиента обнаружены антитела.

Второй подход, «фармакологический», не предъявляет жестких требований к подбору наиболее совместимого донорского органа, а включает в себя два направления: 1) проведение трансплантации, несмотря на положительный кросс-матч за счет модификации иммуносупрессии; 2) десенсibilизация. Как следует из названия, данный подход предполагает применение современных иммуносупрессивных препаратов: поликлональных антилимфоцитарных антител, моноклональных анти-CD20

Таблица 1

Количество пациентов в «активном листе ожидания» на трансплантацию почки в США

Категории пациентов	Год		Тренд
	1999	2008	
Всего	36 951	50 624	+37%
С уровнем PRA 0–9%	22 184	28 898	+30%
С уровнем PRA \geq 80%	4793	8688	+81%

Таблица 2

Количество трансплантаций почки, выполненных в США в 1999 и 2008 гг.

Категории пациентов	Год		Тренд
	1999	2008	
Всего	12 761	16 517	+29%
С уровнем PRA 0–9%	9058	10 852	+20%
С уровнем PRA \geq 80%	899	1703	+89%

Таблица 3

Вероятность получения пациентом, находящимся в «листе ожидания» на трансплантацию почки, донорского органа в течение одного года в США

Категории пациентов	Год		Тренд
	1999	2008	
Всего	35%	33%	–2%
С уровнем PRA 0–9%	41%	38%	–3%
С уровнем PRA \geq 80%	19%	20%	+1%

(ритуксимаб), анти-CD52 (алемтузумаб), анти-CD25 (базиликсимаб) антител, сывороточного иммуноглобулина в различных комбинациях, дозах и последовательностях введения. Кроме того, применение фармакологических агентов может быть дополнено и эфферентными методами, направленными на элиминацию антител: плазмаферез, иммуноабсорбция [14].

Для лечения гуморального отторжения с незначительными модификациями используются те же лекарственные агенты и схемы их введения, что и для индукции иммуносупрессии у высокосенсибилизированных больных. Одним из препаратов с наиболее выраженным иммуномодулирующим эффектом является сывороточный иммуноглобулин [25].

Механизм действия сывороточного иммуноглобулина

Препарат сывороточного иммуноглобулина человека получают из плазмы тысяч доноров, добываясь как можно более широкого спектра антител. Считается, что модуляция и модификация процесса активации системы комплемента и клеточного звена иммунитета являются основой противовоспалительного и иммуномодулирующего действия сывороточного иммуноглобулина [4]. Выделяют также и более конкретные механизмы действия иммуноглобулина, которые могут модулировать сенсибилизированное состояние пациента:

- снижение титра ауто- и аллоантител за счет индукции анти-идиотипических взаимодействий [8, 19, 20, 38];
- угнетение активации генов цитокинов и прямая антицитокиновая активность [5, 12, 25, 26];
- взаимодействие через Fc-рецепторы с антиген-презентирующими клетками, приводящее к угнетению Т-клеточной активации [6, 10, 25, 26, 35, 44];
- индукция апоптоза В- и Т-лимфоцитов за счет активации Fas-рецептора (CD95) [12, 26, 36];
- активность против CD 4 [44];
- блокада связывания между Т-лимфоцитами и суперантигенами [10, 12, 26, 41];
- снижение активности системы комплемента [25, 30, 31, 38];
- контроль аутореактивности и индукция толерантности к «своим» антигенам [6, 10, 12, 26, 38];
- угнетение дифференцировки и созревания дендритных клеток [6, 10, 12].

Toyoda et al., используя смешанную культуру лимфоцитов, показали, что сывороточный иммуноглобулин может значительно угнетать активацию Т-лимфоцитов и снижать экспрессию молекул CD40, CD19, CD86, МНС класса II на антиген-презентирующих клетках [44]. Эта же

группа исследователей показала, что иммуноглобулин *in vitro* индуцирует апоптоз В-клеток за счет Fc-рецептор-опосредованного механизма. Ранее, в 2001 г., Samuelsson et al. описали другой иммунорегуляторный механизм иммуноглобулина. Оказалось, что сывороточный иммуноглобулин повышает экспрессию ингибирующего рецептора FcγRIIB на В-лимфоцитах, таким образом, угнетая их активность [39].

В 1995 г. Magee et al. показали, что введение иммуноглобулина увеличивает выживаемость ксенотрансплантатов при пересадке органов от свиньи приматам с 30–60 мин до 10 дней. Этот эффект связан с тем, что иммуноглобулин угнетает процессы комплемент-опосредованного повреждения эндотелиальных клеток. Мишенью действия являются фракции комплемента C3b и C4b. Этот механизм может быть использован при лечении как острого, так и хронического гуморального отторжения почечного аллотрансплантата у людей [31]. Помимо этого иммуноглобулин тормозит образование C5b-C9 мембрано-атакующего комплекса и может предупреждать развитие острого гуморального отторжения [30].

Gill et al., используя модель ишемического реперфузионного повреждения на животных, показали, что иммуноглобулин ингибирует активацию лейкоцитов как *in vitro*, так и *in vivo*, блокируя их рецепторы селективного и интегринавого семейств [15].

Клиническое применение сывороточного иммуноглобулина при трансплантации почки

Существуют три клинические задачи при трансплантации почки, когда может потребоваться внутривенное введение сывороточного иммуноглобулина:

- 1) десенсибилизация пациента перед трансплантацией почки;
- 2) лечение гуморального отторжения аллотрансплантата почки;
- 3) профилактика и лечение инфекций при терапии цитостатиками и иммунодепрессантами.

Режим дозирования и показания к началу применения сывороточного иммуноглобулина для терапии инфекций у пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих иммуносупрессивную терапию, такие же, как и для пациентов без пересаженного органа (от 0,4 до 1,0 г/кг сывороточного иммуноглобулина внутривенно ежедневно в течение 1–4 дней). Поэтому подробно остановимся на первых двух клинических ситуациях: десенсибилизация перед трансплантацией и лечение гуморального отторжения.

Применение сывороточного иммуноглобулина для десенсибилизации пациента перед трансплантацией почки

В настоящее время существуют 2 протокола десенсибилизации, в основе которых лежит применение сывороточного иммуноглобулина, и они успешно применяются в клинической практике: введение высоких доз сывороточного иммуноглобулина (Cedars-Sinai Protocol) [22] и комбинированное использование плазмафереза и сывороточного иммуноглобулина в низкой дозе (Johns Hopkins University Hospital Protocol) [34]. Разработка этих протоколов была основана на результатах исследования NIH IGO2 [19].

Исследование NIH IGO2

В 1997–2000 гг. национальные институты здоровья США проводили мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности применения сывороточного иммуноглобулина для снижения уровня предсуществующих антител у высоко-сенсibilизированных пациентов, ожидающих трансплантацию почки (Исследование IGO2) [19]. Также оценивалась способность сывороточного иммуноглобулина улучшать результаты трансплантации почки и при этом не повышать риск потери трансплантата в группе сенсibilизированных пациентов.

Результаты исследования показали, что сывороточный иммуноглобулин достоверно лучше, чем плацебо, снижает уровень анти-HLA-антител ($p = 0,004$) и улучшает результаты трансплантаций. Трехлетний срок наблюдения показал, что оценочное время ожидания трансплантата в группе пациентов, получавших иммуноглобулин, составило 4,8 года, а в группе получавших плацебо – 10,3 года ($p = 0,02$). При медиане срока наблюдения 3 года после трансплантации жизнеспособные трансплантаты функционировали нормально: сывороточный креатинин $1,68 \pm 0,28$ мг/дл ($148,5 \pm 24,6$ мкмоль/л) в группе, получавшей иммуноглобулин; $1,28 \pm 0,13$ мг/дл ($113,2 \pm 11,5$ мкмоль/л) в группе, получавшей плацебо, $p = 0,29$.

Данное исследование показало, что введение сывороточного иммуноглобулина по сравнению с плацебо достоверно лучше снижает уровень предсуществующих анти-HLA-антител у высоко-сенсibilизированных пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, ожидающих трансплантацию почки. Несмотря на то, что эпизоды острого клеточного отторжения чаще встречались в группе пациентов, получавших сывороточный иммуноглобулин, трехлетняя выживаемость трансплантатов в этой группе была выше, а достоверных различий уровней сывороточного креатинина не было.

Таким образом, внутривенное введение сывороточного иммуноглобулина может быть успешно использовано для десенсибилизации пациентов с высоким уровнем предсуществующих анти-HLA-антител, ожидающих трансплантацию почки.

Протокол десенсибилизации Cedars-Sinai (сывороточный иммуноглобулин в высоких дозах)

Протокол десенсибилизации пациентов, ожидающих трансплантацию почки, разработанный медицинским центром Cedars-Sinai, предполагает введение сывороточного иммуноглобулина человека в дозе 2 г/кг массы тела (но не более 140 г) один раз в месяц в течение 4 мес. Доза 2 г/кг массы тела была выбрана на основе данных о высокой эффективности применения иммуноглобулина в такой дозе для лечения тяжелых воспалительных заболеваний (например, болезнь Кавасаки) [25].

Согласно протоколу Cedars-Sinai, перед проведением десенсибилизации должна быть определена специфичность анти-HLA-антител. Кроме того, до начала лечения проводят тест *in vitro*, который предсказывает эффективность терапии (IVIG PRA test). При проведении этого исследования к сыворотке пациента в соотношении 1:1 добавляют иммуноглобулин и проводят по стандартной методике определение уровня предсуществующих антител. Отдельно для Т- и В-лимфоцитов сравнивают степень снижения цитотоксичности смеси «сыворотка пациента – иммуноглобулин» по сравнению с сывороткой пациента без добавления иммуноглобулина [45]. Если цитотоксичность сыворотки пациента в присутствии иммуноглобулина снижается, пациент включается в программу десенсибилизации.

В случае если планируется трансплантация от живого донора, но перекрестная проба между сывороткой реципиента и лимфоцитами донора (микрлимфоцитотоксический тест) [43] положительная, проводят аналог IVIG PRA теста – IVIG XM тест (кросс-матч с добавлением сывороточного иммуноглобулина – ИГ-кросс-матч), как было описано выше, с той лишь разницей, что используется не панель лимфоцитов, а только клетки от предполагаемого живого донора. Если при добавлении к сыворотке иммуноглобулина ее цитотоксичность против лимфоцитов донора снижается или исчезает (кросс-матч становится отрицательным), то пациент начинает получать лечение иммуноглобулином в дозе 2 г/кг (но не более 140 г) один раз в месяц, до тех пор пока кросс-матч между сывороткой реципиента и лимфоцитами донора не станет отрицательным. Обычно требуется не более 4 введений.

Если высокосенсibilизированный кандидат на трансплантацию почки от трупного донора на-

ходится в «листе ожидания» более 5 лет, уровень предрасположенных антител более 50% и он довольно часто имеет приемлемую совместимость по HLA с донорами почек, но из-за положительного кросс-матча пересадка не может быть выполнена, то такому пациенту проводят IVIG PRA тест. Снижение цитотоксичности при проведении IVIG PRA теста является критерием включения в программу десенсибилизации.

В период с июля 2002 г. по октябрь 2005 г. в клинике Cedars-Sinai 89 высокосенсибилизированным пациентам, имеющим положительный кросс-матч с потенциальным донором, был проведен *in vitro* IVIG PRA тест. В 79 случаях было отмечено снижение цитотоксичности сыворотки, проведен курс десенсибилизации сывороточным иммуноглобулином по протоколу и выполнена трансплантация почки (в 46 случаях почки были изъяты у живого родственного донора, в 33 – у трупного). Из 10 пациентов, не получивших пересадку в этот период, 6 успешно прошли курс десенсибилизации и ожидают трупный орган; два пациента также были успешно подготовлены к трансплантации от живого донора, но пересадки не состоялись из-за возникших медицинских противопоказаний; в двух случаях, несмотря на проведенное лечение сывороточным иммуноглобулином, не удалось добиться десенсибилизации. Среднее значение уровня предрасположенных антител в группе пациентов, получивших орган от трупного донора, составило 83%, антитела этих пациентов были специфичны к HLA-антигенам их доноров, но благодаря терапии иммуноглобулином удалось добиться их элиминации и выполнить трансплантацию. Частота эпизодов острых отторжений трансплантатов составила 28%. Трехлетняя выжи-

ваемость трансплантатов и пациентов составила соответственно 87,1 и 97,5%. Пять трансплантатов были утрачены в результате рефрактерных к терапии отторжений. Средний уровень сывороточного креатинина к 3-му году после трансплантации составил 1,4 мг/дл [21].

Протокол десенсибилизации Johns Hopkins University Hospital (плазмаферез + специфичный к цитомегаловирусу иммуноглобулин в низких дозах)

К 1998 г. в клинике Johns Hopkins University Hospital разработали и внедрили в клиническую практику интенсивный протокол десенсибилизации, целью которого является преодоление барьера в виде положительного кросс-матча при трансплантации почки [33]. Десенсибилизирующая терапия включает в себя комбинацию плазмафереза, внутривенное введение иммуноглобулина, специфичного к цитомегаловирусу (ЦМВ-ИГ), прием ингибиторов кальциневрина и микофенолата мофетила (табл. 4).

Целью десенсибилизирующей терапии как до, так и после трансплантации является элиминация донор-специфических анти-HLA-антител.

Данный протокол подразумевает некоторую модификацию в зависимости от степени сенсибилизации [33]. Высокосенсибилизированные пациенты имеют больший риск развития криза гуморального отторжения и утраты трансплантата. Пациенты с низким риском (например, первая трансплантация, а сенсибилизирующим событием явилась беременность) до трансплантации получают терапию ПФ/ЦМВ-иммуноглобулином и после трансплантации получают четырехкомпонентную иммуносупрес-

Таблица 4

Протокол десенсибилизации и иммуносупрессивной терапии Johns Hopkins University Hospital

До трансплантации
<ul style="list-style-type: none"> – Плазмаферез через день с замещением одного объема плазмы крови 5% альбумином. – ЦМВ-ИГ в дозе 100 мг/кг массы тела после каждого ПФ. – Начало перорального приема такролимуса и микофенолата мофетила одновременно с началом ПФ и введением ЦМВ-ИГ. – Для пациентов, имеющих положительный кросс-матч, десенсибилизация продолжается до тех пор, пока кросс-матч (дополненный античеловеческим глобулином комплементзависимый цитотоксический тест) не станет отрицательным
День трансплантации
<ul style="list-style-type: none"> – Индукция иммуносупрессии анти-CD25 моноклональными антителами (базиликсимаб 2 мг/кг). – Глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 500 мг). – Спленэктомия и/или введение анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб – 375 мг/м²) у пациентов очень высокого риска
После трансплантации
<ul style="list-style-type: none"> – 3–5 сеансов ПФ через день + ЦМВ-ИГ (100 мг/кг) в дни пропуска ПФ. – Трехкомпонентная поддерживающая иммуносупрессия (такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон). – 4 введения моноклональных анти-CD25-антитела (базиликсимаб 1 мг/кг) 1 раз в 2 нед.

сию (базиликсимаб, такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон). Пациенты высокого риска (третья трансплантация, первые два органа имели множественные несовпадения по системе HLA с фенотипом реципиента) в дополнение к стандартному протоколу получают либо анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб 375 мг/м² однократно), либо им выполняется спленэктомия.

Данный протокол десенсибилизации приводит к быстрому снижению титра анти-HLA-антител, что позволяет выполнить трансплантацию почки уже после 4–5 сеансов плазмафереза. Разработчики протокола отмечают, что введение низких доз иммуноглобулина предотвращает нарастание титра антител.

Отдаленные результаты трансплантаций, проведенных пациентам, получившим курс десенсибилизации как по протоколу Cedars-Sinai, так и по протоколу Johns Hopkins University Hospital, схожи и

не сильно отличаются от результатов в группе несенсибилизированных пациентов [21]. Mayo Clinic при подготовке сенсибилизированных пациентов к трансплантации почки используют оба описанных протокола и также сообщают о приемлемых результатах операций [11, 16]. Результаты трансплантаций, проведенных в этих трех центрах, представлены в табл. 5.

Выбор протокола десенсибилизации

Стратегии организации и проведения трансплантации почки от живого родственного и от трупного донора отличаются. В случае если пересадка планируется сенсибилизированному пациенту – отличий еще больше. Главная задача состоит в том, чтобы выбрать оптимальный протокол десенсибилизации в каждой конкретной ситуации. На рис. 1–3 представлены схемы протоколов десенсибилизации

Таблица 5

Отдаленные результаты трансплантаций почки сенсибилизированным пациентам, получившим в предтрансплантационном периоде десенсибилизирующую терапию по протоколам Cedars-Sinai или Johns Hopkins University Hospital

Центр трансплантации	Кол-во пациентов	Протокол десенсибилизации	Выживаемость пациентов (3–5 лет)	Выживаемость трансплантатов (3–5 лет)	Частота острых отторжений	Среднее значение сывороточного креатинина (3–5 лет)
Cedars-Sinai Medical Center	96	Сывороточный иммуноглобулин в высоких дозах	97% (5 лет)	87% (5 лет)	36%	132,6 ± 44,2 мкмоль/л
Johns Hopkins University Hospital	90	Плазмаферез + ЦМВ-иммуноглобулин в низких дозах	95% (3 года)	81% (3 года)	62%	106,1 ± 26,5 мкмоль/л
Mayo Clinic	94	Сывороточный иммуноглобулин в высоких дозах; плазмаферез + иммуноглобулин в низких дозах	97% (5 лет)	80% (5 лет)	35%	141,4 ± 53,0 мкмоль/л

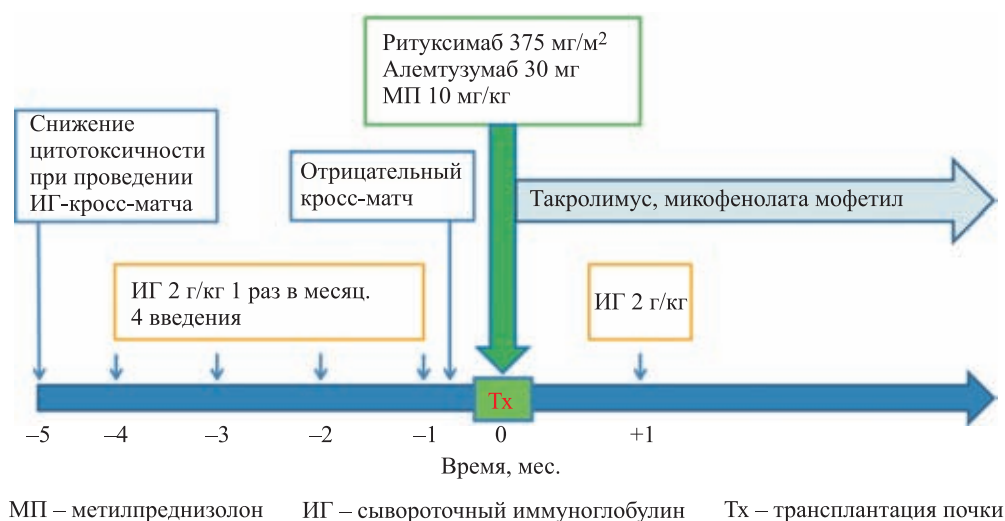


Рис. 1. Протокол десенсибилизации при трансплантации почки от живого донора при положительном кросс-матче (высокие дозы сывороточного иммуноглобулина)

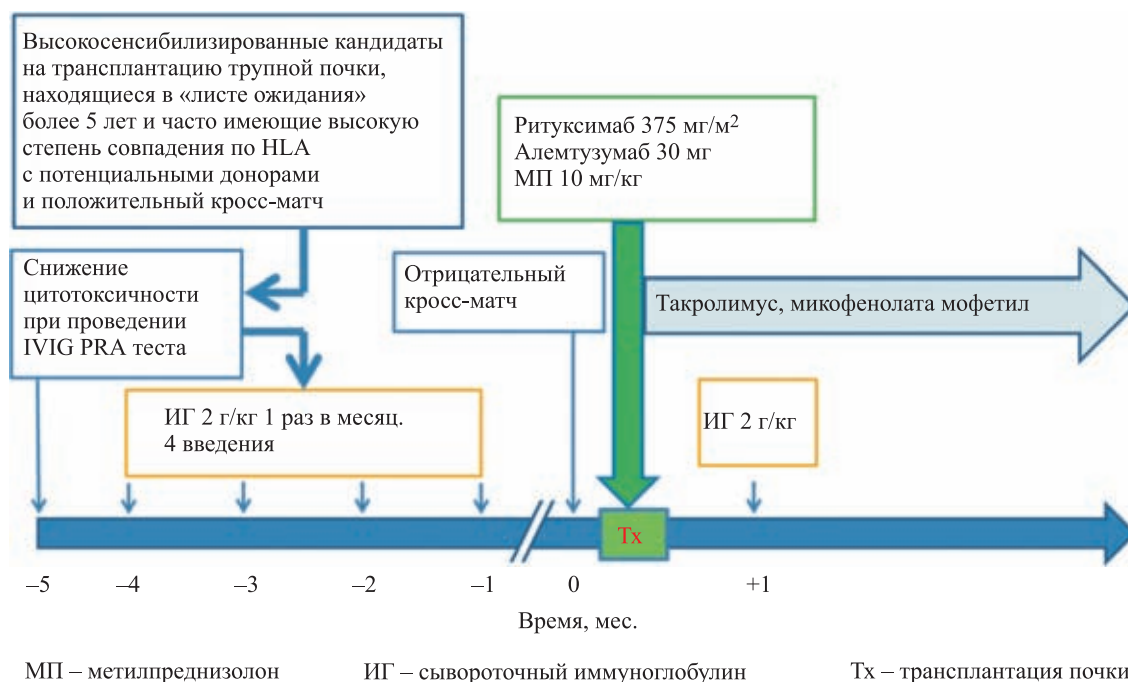


Рис. 2. Протокол десенсибилизации при трансплантации почки от трупного донора при частых положительных кросс-матчах (высокие дозы иммуноглобулина)

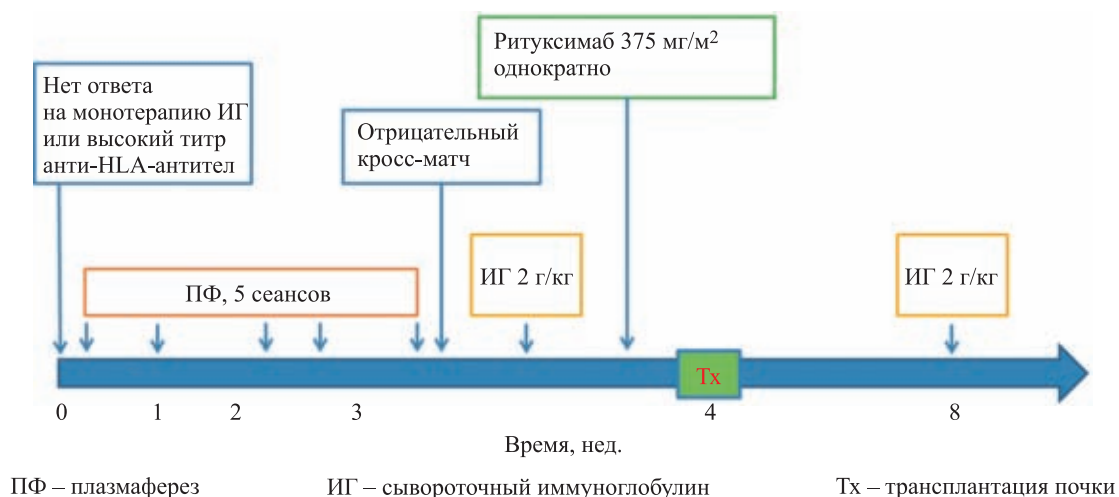


Рис. 3. Протокол десенсибилизации высокосенсибилизированных пациентов, резистентных к монотерапии высокими дозами сывороточного иммуноглобулина (плазмаферез + иммуноглобулин + ритуксимаб)

перед трансплантацией от живого родственного донора (рис. 1), от трупного донора (рис. 2) и интенсивный протокол десенсибилизации пациентов, резистентных к монотерапии сывороточным иммуноглобулином (рис. 3).

Если планируется трансплантация почки от живого родственного донора, однако положительная перекрестная проба не позволяет выполнить пересадку, проводят кросс-матч между сывороткой реципиента, смешанной с иммуноглобулином в соотношении 1:1 (ИГ-кросс-матч). Если отмечается снижение цитотоксичности, то пациент в течение 4 мес. ежемесячно получает сывороточный имму-

ноглобулин в дозе 2 г/кг (но не более 140 г). После того как перекрестная проба становится отрицательной, может быть выполнена трансплантация. Через месяц после операции сывороточный иммуноглобулин вводится еще раз (рис. 1).

Если пациент ожидает трансплантацию почки от трупного донора, то протокол десенсибилизации такой же, как и для пересадки от живого родственного донора. Если при добавлении к сыворотке пациента иммуноглобулина в соотношении 1:1 отмечается снижение цитотоксичности, то больной включается в программу десенсибилизации. После каждого введения у пациента отбирается сыворотка и от-

правляется в лабораторию трансплантационной иммунологии, и именно с этой сывороткой нужно проводить перекрестную пробу при появлении донорского органа. В случае отрицательного кросс-матча выполняется трансплантация почки. Через месяц после пересадки выполняется еще одно введение иммуноглобулина (2 г/кг но не более 140 г) (рис. 2).

Jordan et al. сообщили о модификации протокола Johns Hopkins University Hospital для пациентов, у которых не удается добиться десенсибилизации за счет использования только иммуноглобулина. Модифицированный протокол предполагает проведение 5 сеансов плазмафереза и после этого введение иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела и ритуксимаба в дозе 375 мг/м². Перекрестную пробу проводят после последнего плазмафереза до введения иммуноглобулина и ритуксимаба. Если кросс-матч отрицательный, принимается решение о выполнении трансплантации. Авторы сообщают о 4 трансплантациях почки, выполненных после десенсибилизации по модифицированному протоколу (рис. 3). Ни в одном случае не развилось острое отторжение [21].

Применение сывороточного иммуноглобулина для лечения гуморального отторжения аллотрансплантата почки

Острое гуморальное отторжение

В 1999 г. Jordan et al. первыми сообщили о применении сывороточного иммуноглобулина для лечения острого гуморального отторжения у реципиентов аллогенной почки и аллогенного сердца [17]. В 1994 г. первый пациент, которому вводили высокие дозы иммуноглобулина, был успешно вылечен от гуморального отторжения. Попытки использовать стандартные методы лечения отторжения – пульс-терапию стероидными гормонами и введение моноклональных анти-CD3 антител (ОКТ3) – были неэффективны. Решение применить иммуноглобулин для лечения этого больного было основано на том, что перекрестная проба (микрoлимфоцитотоксический тест) между сывороткой реципиента, собранной во время развития клинических признаков отторжения, и лимфоцитами его донора почки была положительной. Однако при добавлении к сыворотке реципиента иммуноглобулина *in vitro* тест становился отрицательным. Введение иммуноглобулина в высокой дозе (2 г/кг) имело потрясающий эффект. В течение 3–4 дней после введения иммуноглобулина уровень сывороточного креатинина снизился с 3,0 мг/дл (265 мкмоль/л) до 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л). Через 15 лет после трансплантации этот пациент имеет сывороточный креатинин 1,7 мг/дл (150 мкмоль/л). После этого слу-

чая все пациенты клиники Cedars-Sinai, имеющие «кросс-матч-положительное» гуморальное отторжение, стали получать лечение высокими дозами иммуноглобулина (2 г/кг) [17, 23].

Другие центры трансплантации также сообщили об успешном применении высоких доз иммуноглобулина для лечения острого гуморального отторжения [9, 28, 29]. До 2004 г. наиболее распространенный протокол лечения гуморального отторжения проводился по схеме: сывороточный иммуноглобулин (2 г/кг, но не более 140 г) однократно + пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг 3 раза) ± плазмаферез (в зависимости от эффективности введения иммуноглобулина и пульс-терапии) [23].

В 2009 г. Lefaucher et al. [27] опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором сравнивалось два протокола лечения острого гуморального отторжения: монотерапия сывороточным иммуноглобулином в высокой дозе (2 г/кг) и комбинация плазмаферез + сывороточный иммуноглобулин в низкой дозе (100 мг/кг) + ритуксимаб (375 мг/кг 2 дозы).

Диагноз острого гуморального отторжения и в группе пациентов получивших монотерапию иммуноглобулином, и в группе, получавшей комбинированное лечение, устанавливался на основании пункционной биопсии трансплантата. Биоптаты подвергали стандартному гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям. Результаты оценивали на основании классификации Banff 97 [37]. Фиксация C4d-компонента в препаратах при отсутствии патологических изменений при световой микроскопии не расценивалась как отторжение. Сыворотка всех пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом гуморального отторжения исследовалась на наличие донор-специфических анти-HLA-антител. Для исследования применяли мультиплексную технологию Luminex®.

Пациенты обеих групп получили почечные трансплантаты от трупных доноров. Предоперационный Т-клеточный IgG-кросс-матч был отрицательным у всех пациентов. Положительный Т-клеточный IgM-кросс-матч не являлся противопоказанием к трансплантации. Положительный Т-клеточный IgG или В-клеточный кросс-матч и обнаружение в сыворотке анти-HLA-антител класса II являлись противопоказанием к трансплантации. В качестве индукции все пациенты получали тимоглобулин (1,5 мг/кг в день курсом на 7–10 дней) и поддерживающую иммуносупрессию метилпреднизолоном (5 мг/день к 3-му мес. после трансплантации), микофенолата мофетилем и такролимусом или циклоспорином.

Все пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом острого гуморального отторжения и присутствием донор-специфических анти-HLA-антител в сыворотке (Luminex®) получали пульс-

терапию метилпреднизолоном (500 мг × 3 раза), переводились на прием такролимуса, если раньше получали циклоспорин, и начинали получать терапию, направленную на элиминацию анти-HLA-антител (по одному из двух протоколов). Первый протокол: сывороточный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг каждые 3 нед., всего 4 введения. Второй протокол: плазмаферез ежедневно с замещением одного объема плазмы 5% альбумином, после каждого сеанса плазмафереза вводился сывороточный иммуноглобулин в низкой дозе (100 мг/кг). Всего проводили 4 процедуры плазмафереза и после последнего сеанса вводили сывороточный иммуноглобулин в высокой дозе 2 г/кг каждые 3 нед., всего 4 введения, и ритуксимаб 375 мг/м² 1 раз в неделю, всего 2 введения.

Результаты комбинированной терапии острого гуморального отторжения были лучше, чем при монотерапии сывороточным иммуноглобулином в высокой дозе. Выживаемость трансплантатов на сроке 36 мес. составила 91,7% (комбинированная терапия) и 50,0% (монотерапия), $p = 0,02$. Комбинированная терапия позволяет добиться долгосрочного снижения титра донор-специфических анти-HLA-антител.

На основании собственного опыта и результатов других групп исследователей клиника Cedars-Sinai предложила свой обновленный протокол лечения острого гуморального отторжения аллотрансплантатов почки [18]. Пациентам с факторами риска развития острого гуморального отторжения (присутствие в сыворотке донор-специфических анти-HLA-антител,

гемотрансфузии и/или беременности в анамнезе, повторная трансплантация), у которых развилась дисфункция трансплантата и при морфологическом исследовании биоптата обнаружена фиксация C4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах с незначительными изменениями при проведении световой микроскопии (острый канальцевый некроз или пограничные изменения), проводят лечение пульс-терапией метилпреднизолоном (500 мг × 3 раза), вводят сывороточный иммуноглобулин в высокой дозе (2 г/кг, но не более 140 г, 2 введения) и ритуксимаб (375 мг/м² однократно) (рис. 4).

Пациенты с более тяжелыми проявлениями отторжения (быстрое прекращение функции трансплантата, диффузная инфильтрация перитубулярных капилляров C4d-компонентом комплемента, высокий титр донор-специфических анти-HLA-антител в сыворотке, тромбоз капилляров и/или клубочков при световой микроскопии) должны получать более интенсивный курс лечения, включающий в себя плазмаферез, введение сывороточного иммуноглобулина и ритуксимаба (рис. 5).

Авторы отмечают, что наиболее важным в лечении острого гуморального отторжения является фактор времени. Промедление с началом терапии может привести к необратимой утрате функции трансплантата. Наиболее важным диагностическим мероприятием является определение титра донор-специфических антител до трансплантации. Если титр высокий, то пациент должен пройти курс десенсибилизации, и лишь после того, как донор-специфические анти-HLA-антитела будут

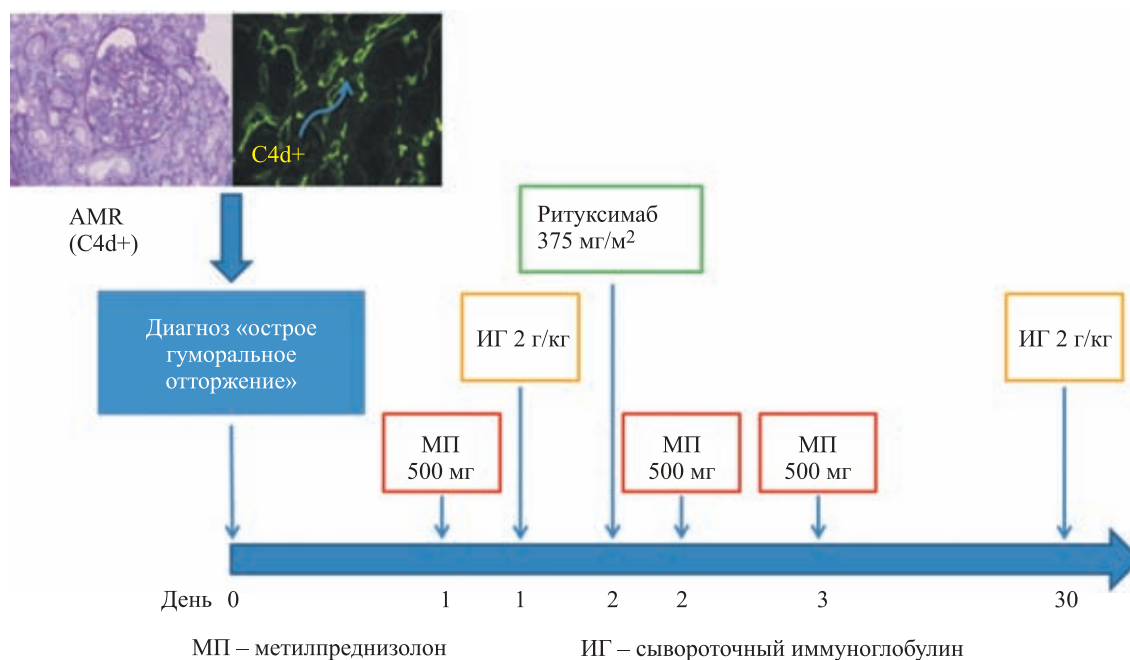


Рис. 4. Протокол лечения острого гуморального отторжения (C4d+ по результатам иммуногистохимического анализа и острый канальцевый некроз или пограничные изменения по результатам световой микроскопии), клиника Cedars-Sinai

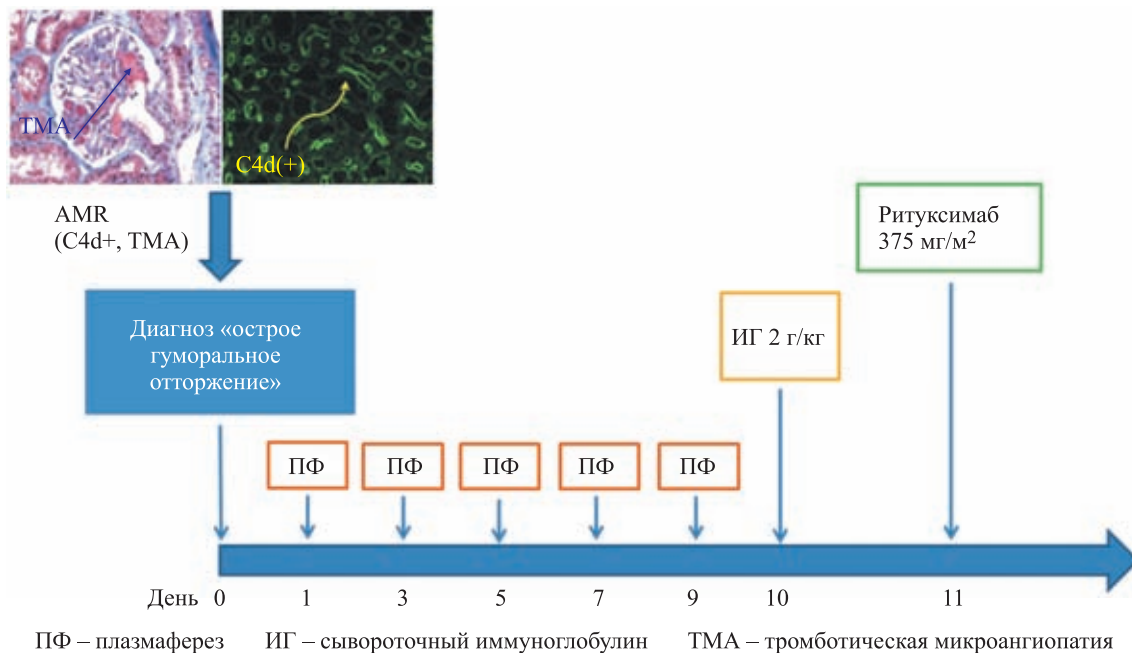


Рис. 5. Протокол лечения острого гуморального отторжения (C4d+ по результатам иммуногистохимического анализа и тромботическая микроангиопатия по результатам световой микроскопии), клиника Cedars-Sinai

элиминированы или их титр станет клинически незначимым, может быть выполнена трансплантация почки.

Хроническое гуморальное отторжение

Диагноз «хроническое гуморальное отторжение» устанавливается по результатам пункционной биопсии трансплантированной почки на основании обновленных критериев Banff 2007 [40]. Хроническое гуморальное отторжение имеет неблагоприятный прогноз, и в настоящее время отсутствует четкий протокол его лечения.

Billing et al. провели на 6 пациентах (в возрасте 10–26 лет) пилотное исследование протокола лечения хронического гуморального отторжения, который основан на применении сывороточного иммуноглобулина и ритуксимаба [7]. Пациентам ежедневно вводили сывороточный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг в течение 4 нед. Сразу после окончания курса лечения иммуноглобулином однократно вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м². Через год после окончания лечения функция трансплантатов стабилизировалась у 4 пациентов. Один трансплантат был утрачен через 18 мес. после лечения, еще у одного пациента улучшения функции не произошло, но трансплантат утрачен не был.

В 2009 г. Fehr et al. сообщили результаты лечения комбинацией сывороточного иммуноглобулина и ритуксимаба 4 пациентов с хроническим гуморальным отторжением [13]. Во всех четырех случаях после проведенного лечения было отмечено улучшение клинической картины. Однако у одного паци-

ента развилось острое клеточное отторжение спустя год после окончания терапии. Авторы делают вывод, что комбинированная терапия хронического гуморального отторжения сывороточным иммуноглобулином и ритуксимабом эффективна, однако требуются дальнейшие исследования с вовлечением большего количества пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточный иммуноглобулин является мощным иммуномодулирующим препаратом, который воздействует как на гуморальное, так и на клеточное звенья иммунной системы. Применение иммуноглобулина для десенсибилизации кандидатов на пересадку почки, имеющих высокий уровень преобладающих антител, позволяет выполнить им успешную трансплантацию и сократить срок ожидания донорского органа. Существует множество протоколов десенсибилизации, однако в нашем обзоре мы остановились на основных, наиболее эффективных режимах лечения, которые вошли в клиническую практику ведущих центров трансплантации.

Проблема терапии гуморального отторжения является, пожалуй, одной из самых серьезных во всем процессе трансплантации почки. Патогенез гуморального отторжения отличается от патогенеза отторжения клеточного типа, соответственно, тактика диагностики и лечения должна быть иной. Главным, на наш взгляд, при подозрении на развитие у больного гуморального отторжения является бы-

строе проведение морфологического исследования (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование) биоптата пересаженной почки и при подтверждении диагноза – незамедлительное начало терапии. Даже незначительное промедление может серьезно ухудшить прогноз.

Мы считаем, что в ближайшее время частота развития кризов гуморального отторжения возрастет, это связано в первую очередь с тем, что количество сенсibilизированных пациентов в «листах ожидания» многих центров, где выполняют трансплантацию почки, постоянно растет, увеличивается и количество трансплантаций таким пациентам. В рутинную практику вошли трансплантации почки от ABO-несовместимых доноров. Все эти пациенты входят в группу высокого риска развития отторжения именно по гуморальному типу.

Принципиальное значение имеет проведение мониторинга уровня анти-HLA-антител, как до трансплантации, так и в послеоперационном периоде, определение донор-специфичности этих антител. Динамика титра донор-специфических антител как при проведении десенсибилизации, так и при лечении гуморального отторжения является одним из основных показателей эффективности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. OPTN/SRTR Annual Report. 2009; Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009/default.htm>.
2. Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. Роль предсуществующих и *de novo* анти-донорских антител в трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Т. 13, № 1. С. 84–91.
3. Хубутия М.Ш. и др. HLA-антитела и их значение при трансплантации почки // Трансплантология. 2010. № 3–4. С. 32–36.
4. Arumugam T.V. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2007. Vol. 104 (35). P. 14104–14109.
5. Aukrust P. et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration *in vivo* // Blood. 1994. Vol. 84 (7). P. 2136–2143.
6. Bayry J. et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin // Blood. 2003. Vol. 101 (2). P. 758–765.
7. Billing H. et al. Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients // Transplantation. 2008. Vol. 86 (9). P. 1214–1221.
8. Buchwald B. et al. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome // Ann Neurol. 2002. Vol. 51 (6). P. 673–680.
9. Casadei D.H. et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection // Transplantation. 2001. Vol. 71 (1). P. 53–58.
10. Dalakas M.C. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile // Pharmacol Ther. 2004. Vol. 102 (3). P. 177–193.
11. Dean P.G., Gloor J.M., Stegall M.D. Conquering absolute contraindications to transplantation: positive-crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation // Surgery. 2005. Vol. 137 (3). P. 269–273.
12. Ephrem A. et al. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin // Clin. Exp. Med. 2005. Vol. 5 (4). P. 135–140.
13. Fehr T. et al. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection // Transplantation. 2009. Vol. 87 (12). P. 1837–1841.
14. Gebel H.M., Bray R.A. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23 (8). P. 2454–2457.
15. Gill V. et al. Targeting adhesion molecules as a potential mechanism of action for intravenous immunoglobulin // Circulation. 2005. Vol. 112 (13). P. 2031–2039.
16. Gloor J.M. et al. Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation // Transplantation. 2004. Vol. 78 (2). P. 221–227.
17. Jordan S.C. et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action // Transplantation. 1998. Vol. 66 (6). P. 800–805.
18. Jordan S.C. et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection // Pediatr. Nephrol. 2010. Vol. 25 (10). P. 2035–2045.
19. Jordan S.C. et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15 (12). P. 3256–3262.
20. Jordan S.C. et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients // Transplantation. 2003. Vol. 76 (4). P. 631–636.
21. Jordan S.C. et al. Desensitization therapy with intravenous gammaglobulin (IVIg): applications in solid organ transplantation // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. 2006. Vol. 117. P. 199–211.
22. Jordan S.C. et al. Use of high-dose human intravenous immunoglobulin therapy in sensitized patients awaiting transplantation: the Cedars-Sinai experience // Clin. Transpl. 2003. P. 193–198.
23. Jordan S.C. et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection // Pediatr. Transplant. 2005. Vol. 9 (3). P. 408–415.
24. Kaplan B., Schold J., Meier-Kriesche H.U. Overview of large database analysis in renal transplantation // Am. J. Transplant. 2003. Vol. 3 (9). P. 1052–1056.

25. *Kazatchkine M.D., Kaveri S.V.* Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345 (10). P. 747–755.
26. *Knezevic-Maramica I., Kruskall M.S.* Intravenous immune globulins: an update for clinicians // *Transfusion.* 2003. Vol. 43 (10). P. 1460–1480.
27. *Lefaucheur C. et al.* Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection // *Am. J. Transplant.* 2009. Vol. 9 (5). P. 1099–1107.
28. *Lefaucheur C. et al.* Clinical relevance of preformed HLA donor-specific antibodies in kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8 (2). P. 324–331.
29. *Luke P.P. et al.* Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (3). P. 419–422.
30. *Lutz H.U. et al.* Intravenously applied IgG stimulates complement attenuation in a complement-dependent autoimmune disease at the amplifying C3 convertase level // *Blood.* 2004. Vol. 103 (2). P. 465–472.
31. *Magee J.C. et al.* Immunoglobulin prevents complement-mediated hyperacute rejection in swine-to-primate xenotransplantation // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96 (5). P. 2404–2412.
32. *Meier-Kriesche H.U. et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58 (3). P. 1311–1317.
33. *Montgomery R.A., Zachary A.A.* Transplanting patients with a positive donor-specific crossmatch: a single center's perspective // *Pediatr. Transplant.* 2004. Vol. 8 (6). P. 535–542.
34. *Montgomery R.A. et al.* Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients // *Transplantation.* 2000. Vol. 70 (6). P. 887–895.
35. *Ott V.L., Fong D.C., Cambier J.C.* Fc gamma RIIB as a potential molecular target for intravenous gamma globulin therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108 (4 Suppl.). P. S95–98.
36. *Prasad N.K. et al.* Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161 (7). P. 3781–3790.
37. *Racusen L.C. et al.* Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 708–714.
38. *Sacher R.A.* Intravenous immunoglobulin consensus statement // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001. Vol. 108 (4 Suppl.). P. S139–S146.
39. *Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V.* Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // *Science.* 2001. Vol. 291 (5503). P. 484–486.
40. *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.
41. *Takei S., Arora Y.K., Walker S.M.* Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens [see comment] // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91 (2). P. 602–607.
42. *Terasaki P.I.* Humoral theory of transplantation // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 665–673.
43. *Terasaki P.I., McClelland J.D.* Microdroplet Assay of Human Serum Cytotoxins // *Nature.* 1964. Vol. 204. P. 998–1000.
44. *Toyoda M. et al.* Pooled human gammaglobulin modulates surface molecule expression and induces apoptosis in human B cells // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (2). P. 156–166.
45. *Tyan D.B. et al.* Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ // *Transplantation.* 1994. Vol. 57 (4). P. 553–562.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КОНСУЛЬТАЦИИ ПО СОЗДАНИЮ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ НАДЗОРА В ОБЛАСТИ ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Орлова О.В.

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

Представлена информация о состоявшихся в г. Болонья, Италия, в период с 7 по 9 февраля 2011 года международных консультациях по созданию единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человека, в том числе в области репродуктивной медицины, организованные Всемирной организацией здравоохранения, Национальным трансплантологическим центром Италии и участниками финансируемого Европейским Союзом проекта «Надзор за веществами человеческого происхождения». В консультациях принимали участие 113 приглашенных экспертов из 36 стран мира. Участники консультаций обсудили уже проделанную ранее работу и согласовали приоритеты для будущего развития проекта «Надзор за веществами человеческого происхождения».

Ключевые слова: донорство, трансплантация органов, единая система надзора.

GLOBAL CONSULTATION ON ESTABLISHMENT A UNIFIED SURVEILLANCE SYSTEM FOR DONATION AND TRANSPLANTATION OF ORGANS, TISSUES AND CELLS OF HUMAN ORIGIN

Orlova O.V.

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

From from February 7th to 9th 2011, the World Health Organization (WHO), the Italian National Transplant Centre and the EU-funded Project «Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin» joined forces to organise a major global consultation that took place in Bologna, Italy. The scope of the project included organs, tissues and cells for transplantation and for assisted reproduction. The participants represented regulatory and non-regulatory government agencies, professional societies and scientific and clinical specialities from all WHO regions. The meeting explored the work already carried out on-line and agreed on priorities for the future development of the Project «Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin».

Key words: donation, organ transplantation, unified surveillance system.

В период с 7 по 9 февраля 2011 г. в г. Болонья (Италия) состоялись Международные консультации по созданию единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, организованные Национальным трансплантологическим центром Италии совместно с Всемирной организацией здравоохранения и участниками проекта Европейского Союза «Надзор за веществами человеческого

происхождения». В мероприятии приняли участие 113 представителей из 36 стран мира.

Одной из ключевых задач консультаций явилось создание единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины.

Трансплантация органов, тканей и клеток представляет собой ту область медицины, в которой кон-

Статья поступила в редакцию 28.03.11 г.

Контакты: Орлова Ольга Владимировна, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии.

Тел.: 8-916-935-15-16, **e-mail:** orlovaolgav@mail.ru

троль за соблюдением регулирующих законов является первостепенной задачей. Исследования, проведенные Европейским Союзом, показали, что большинство стран разрабатывают новые системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человека. Законодательство по охране здоровья населения Европейского Союза и Всемирная организация здравоохранения требуют создать единую систему ежегодной отчетности о серьезных реакциях организма реципиента на трансплантацию, явившуюся в том числе результатом изъятия некачественного органа. Однако создание такой системы осложняется прежде всего большим количеством стран, проводящих исследования в области трансплантологии или применяющих трансплантацию органов, тканей и клеток в клинике; высокой активностью третьих стран, предлагающих свои услуги в этом секторе, и невозможностью полностью контролировать частных поставщиков сектора услуг (трансплантационный туризм, незаконное донорство и трансплантация органов, тканей и клеток человеческого происхождения). Кроме того, отсутствует ясность в отношении требований к ежегодной отчетности о неблагоприятных реакциях, в том числе осложнениях у доноров; имеют место значительные различия в терминологии медицинских сообществ различных стран.

В связи с этим Европейским Союзом при участии 9 членов-партнеров был создан проект «Надзор за веществами человеческого происхождения», возглавляемый Национальным трансплантологическим центром Италии.

Проект рассчитан на три года (1 марта 2010 г. – 28 февраля 2013 г.) и направлен на поддержку стран – членов Евросоюза и других стран в создании эффективных мер контроля и наблюдения за клиническими испытаниями, исследованиями и практикой в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины.

Подготовка специалистов в различных странах, осуществляющих эффективный надзор в этой области, также будет поддержана Европейским Союзом. Предполагается, что проект приведет к более эффективному функционированию национальных систем надзора, кроме того, будет создана единая терминология, единые принципы документации и отчетности о серьезных осложнениях и реакциях реципиента и донора при трансплантации органов, тканей и клеток.

В рамках проекта предполагается:

- разработать руководство по клиническим исследованиям и мониторингу серьезных реакций организма реципиента при трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения;

- создать систему единого надзора в области репродуктивной медицины;
- разработать руководство по контролю и пресечению незаконной и мошеннической деятельности в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины;
- разработать систему отчетности о неблагоприятных реакциях у живых доноров органов, тканей и клеток;
- повысить прозрачность клинических исследований, испытаний и практики трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения;
- организовать учебные курсы для подготовки кадров, осуществляющих надзор в области трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения;
- разработать и создать практический документ для осуществления единого надзора в области клинической трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины.

На консультациях обсуждались следующие ключевые проблемы.

1. Существующие системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины в странах Европейского Союза, Соединенных Штатах Америки, странах Южной Америки и Азии.

Исследования, проведенные Всемирной организацией здравоохранения, показали, что ни в одной стране мира не разработана четкая система надзора в области безопасности донорства и трансплантации органов, тканей и клеток.

2. Система единого надзора в области донорства и трансплантации

- органов: рабочая группа № 1, возглавляемая Ф. Дельмонико (профессор хирургии отделения хирургии клиники общего профиля Гарвардского университета, Массачусетс, США);
- тканей неопулярного происхождения: рабочая группа № 2, возглавляемая К. Байунг-Сак (Ассоциация банков тканей, Корея);
- гематопозитических стволовых клеток: рабочая группа № 3, возглавляемая Д. Нидервейсером (профессор медицины, отделения гематологии, онкологии и гемостазиологии Университета г. Лейпцига, Германия);
- тканей роговицы: рабочая группа № 4, возглавляемая Н. Шиносаки (исполнительный директор Центра заболеваний роговицы Стоматологического колледжа Токио, Япония);
- гамет и эмбрионов: рабочая группа № 5, возглавляемая Л. Гианароли (президент Европейского

общества репродукции человека и эмбриологии, Болонья, Италия).

В каждой рабочей группе обсуждались вопросы безопасности изъятия и трансплантации органов, тканей и клеток, необходимости создания системы ежегодной отчетности об угрожающих здоровью и жизни реакциях организма донора и реципиента при трансплантации. Формулировались единые понятия «событие» и «реакция» при изъятии и трансплантации донорского органа, критерии «событий» и «реакций», подлежащих ежегодной отчетности.

Принято решение о разработке официального документа по результатам консультаций содержащего:

- перечень и типичные признаки серьезных «реакций» со стороны реципиента;
- перечень и типичные признаки серьезных «реакций» со стороны донора;
- перечень «событий» в клинической практике трансплантации;
- перечень «событий» и «реакций» донора и реципиента, подлежащих обязательной регистрации в службе единой системы надзора;
- специфические клинические ситуации.

3. Система единого надзора в области серьезных реакций со стороны донора и реципиента:

- инфекции, передаваемые с донорским органом, тканью, клетками: рабочая группа № 6, возглавляемая М. Айсон (медицинский директор службы инфекционных заболеваний в трансплантологии Трансплантологического центра Чикаго, Иллинойс, США);
- опухоли, передаваемые с донорским органом, тканью, клетками: рабочая группа № 7, возглавляемая Д. Чапманом (профессор медицины клинической школы Института медицинских исследований г. Вестмид Университета Сиднея, Австралия);
- качество донорского материала: рабочая группа № 8, возглавляемая Д. Понзин (директор фонда банка глаза, Венеция, Италия);
- осложнения в клинической практике, связанные с реакцией реципиента: рабочая группа № 9, возглавляемая Л. Ридолфи (координатор регионального трансплантологического центра, Рим, Италия);
- генетика и донор: рабочая группа № 10, возглавляемая Е. Коззи (профессор медицины отделения хирургических и гастроэнтерологических проблем Университета Падуа, Италия).

В рабочих группах № 6 и 7 обсуждались вопросы возможности и оценки степени риска трансмиссии инфекций, опухолей с трансплантируемым органом, тканью или клетками. Были даны четкие определения таким понятиям, как «риск трансмиссии», «потенциальная трансмиссия», «актуальная

трансмиссия», «опухоль донорского происхождения», «опухоль, передаваемая с донорским органом», и определена единая терминология в оценке степени вероятности переноса опухолей или инфекций с донорским материалом:

- «установленная/определенная трансмиссия» – опухоль или инфекция у реципиента, определенно передавшаяся с донорским материалом»;
- «вероятная трансмиссия» – опухоль или инфекция у реципиента, вероятно передавшаяся с донорским материалом;
- «возможная трансмиссия» – опухоль или инфекция у реципиента, возможно передавшаяся с донорским материалом;
- «маловероятная трансмиссия» – опухоль или инфекция у реципиента, передача которой с донорским материалом маловероятна;
- «исключенная трансмиссия» – опухоль или инфекция у реципиента, передача которой с донорским материалом невозможна.

В рабочих группах № 8 и 9 обсуждались вопросы контроля и предупреждения возможных реакций организма реципиента, связанных с трансплантацией некачественного органа, неправильным хранением донорского материала; такие серьезные осложнения и реакции у реципиента, как острый гемолиз, реакция «трансплантат против хозяина» и циркуляторная перегрузка, связанная с трансфузией клеток костного мозга. Обсуждалась необходимость создания службы надзора для предотвращения подобных осложнений.

В рабочей группе № 10 обсуждались осложнения, связанные с генетической несовместимостью донора и реципиента, возможностью переноса генетических заболеваний с донорским материалом.

4. Основные проблемы создания единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения.

Обсуждались факторы, осложняющие создание единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, прежде всего невозможность контролировать незаконное донорство и трансплантацию органов, тканей и клеток человеческого происхождения, отсутствие функционирующих национальных систем надзора, отсутствие четких рекомендаций в отношении ежегодной отчетности о серьезных событиях и реакциях организма реципиента и донора, отсутствие единых понятий и различия в медицинской терминологии различных стран.

5. Необходимые условия для создания функционирующих национальных систем надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения.

Обсуждался опыт стран Европейского Союза и Соединенных Штатов Америки в создании системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток.

б. Роль Всемирной организации здравоохранения в создании единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения, в том числе в области репродуктивной медицины.

Руководство служб здравоохранения различных стран, профессионалы в области медицины и общественность должны знать как об успехах, так и

о возможных рисках донорства и трансплантации. Результаты консультаций должны способствовать обмену информацией между странами для повышения безопасности в области донорства и трансплантации, в том числе в области репродуктивной медицины. Руководство служб здравоохранения каждой страны должно гарантировать, что национальная система надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человеческого происхождения регулируются должным образом в соответствии с международно-установленными требованиями.

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

ОТДЕЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия А № 283208

Регистрационный № 9529 от 26.11.2007

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс (499) 196 87 97

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

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 0,5 до 3,5 месяца) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, клеточные технологии, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Клиническая лабораторная диагностика.
8. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
9. Родственная трансплантация почки.
10. Клиническое применение мультиспиральной томографии.
11. Магнитно-резонансная томография в клинической практике.
12. Основы трансплантологии и искусственных органов.
13. Гемостаз. Лабораторный контроль за антикоагулянтной и дезагрегантной терапией.
14. Иммунологические аспекты трансплантации жизненно важных органов и сердечно-сосудистой хирургии: вторичные иммунодефицитные состояния и послеоперационные осложнения.
15. Клиническая биохимия.
16. Лабораторная диагностика. Остеопатии в трансплантологии.
17. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
18. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
19. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
20. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 72 и 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельство о повышении квалификации.

В заявке указываются:

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

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отделение подготовки научных и медицинских кадров, Багдасарян Анна Рафаэловна.

Тел./факс (499) 196 87 97

E-mail: transplant2008@mail.ru

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

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

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 (индекс издания)		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ					
на 2011 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)				(адрес)							
Кому											
(фамилия, инициалы)											

Ф. СП-1				ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		на журнал		80248 (индекс издания)			
пв	место	ли-тер									
ВЕСТНИК		ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ									
стои-мость	подписки	руб.	коп.	количество	КОМПЛЕКТОВ						
	пере-адресовки	руб.	коп.								
на 2011 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)				(адрес)							
Кому											
(фамилия, инициалы)											

НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации¹

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%¹
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии¹
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и антивирусный эффект^{1,2}

СЕРТИКАН®/CERTICAN®

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

Показания. Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови. Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Меры предосторожности. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Чрезмерная иммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, микотической, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей множественной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У пациентов с *de-novo* трансплантированной почкой возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспоринола при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспоринола) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы m-TOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению посттрансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитопенической микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратимой азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами m-TOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия.

Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Не следует применять Сертикан® у беременных женщин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

Взаимодействия. Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутином или кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со зверобоем продырявленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамазепином, фенбарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеаз и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, гриппфертового сока и гриппферта.

Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами были лейкопения, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, перикардиальный или плевральный выпот.

Часто отмечались: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, пневмония, сепсис, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром, пипертриглицеридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцелла, венозная тромбоземия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертензия, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.

Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолиз, панцитопения, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит, печеночные нарушения, желтуха, нарушения показателях печеночной функции, сыпь, миалгия, некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Новартис Фарма АГ, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

Литература. 1. Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T et al. Everolimus plus reduced-exposure CsA vs mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. As of 12-03-09, this manuscript has been prepared for submission. Based on final acceptance for publication, the information contained within this Visual Aid will be updated to reflect final data. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005;80:883-889.



СОПРОТИВЛЕНИЕ БЕСПОЛЕЗНО

ТАЗОЦИН

(пиперациллин/тазобактам)



Уверенный выбор для стартовой терапии серьёзных госпитальных инфекций

Широкий спектр активности, включая
P. aeruginosa, анаэробы и штаммы,
продуцирующие β -лактамазы¹

Высокая эффективность
и безопасность, доказанная
клиническими исследованиями
и многолетним опытом²

Международный стандарт
эмпирической терапии
нозокомиальных инфекций³⁻⁵

Краткая информация по применению препарата Тазоцин

МНН: пиперациллин/тазобактам

Фармацевтическая группа: антибиотик – пенициллин полусинтетический + ингибитор бета-лактамаз

Показания к применению: Взрослые и дети старше 12 лет: бактериальные инфекции нижних дыхательных путей; инфекции мочевыводящих путей (осложнённые и неосложнённые); интраабдоминальные инфекции; инфекции кожи и мягких тканей; септицемия; гинекологические инфекции (включая эндометрит и аднексит в послеродовом периоде); бактериальная инфекция у больных с нейтропенией (в комбинации с аминогликозидами); инфекции костей и суставов; смешанные инфекции, вызванные Грам⁺/Гра⁻ аэробными и анаэробными микроорганизмами. Дети в возрасте от 2 до 12 лет: интраабдоминальные инфекции; инфекции на фоне нейтропении (в комбинации с аминогликозидами).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к бета-лактамам препаратам и другим компонентам препарата или к ингибиторам бета-лактамаз. Детский возраст до 2 лет.

Способ применения и дозы: Тазоцин назначают в/в медленно струйно в течение не менее 3-5 мин или капельно в течение 20-30 мин.

Взрослые и дети старше 12 лет с нормальной функцией почек: средняя суточная доза – 12 г пиперациллина/1,5 г тазобактама, разделённая на 3-4 введения; максимальная суточная доза – 18 г пиперациллина/2,25 г тазобактама, в несколько введений.

Дети от 2 до 12 лет:

При нейтропении: У больных детей с нормальной функцией почек и массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, доза Тазоцина составляет 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на килограмм массы тела, которую вводят каждые 6 часов в комбинации с аминогликозидом. У детей с массой тела более 50 кг доза соответствует взрослой, и вводится в комбинации с аминогликозидами. При интраабдоминальной инфекции: У детей с массой тела до 40 кг и нормальной функцией почек рекомендуемая доза составляет 100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама каждые 6 часов. Детям с массой тела более 40 кг и нормальной функцией почек назначают такую же дозу, как взрослым.

Лечение следует проводить не менее 5 дней и не более 14 дней.

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы препарата с учётом степени нарушения функции почек.

Побочное действие:

Часто: тошнота, рвота, диарея, редко – псевдомембранозный колит, кожная сыпь.

Полная информация о препарате Тазоцин содержится в инструкции по медицинскому применению, одобренной Росздравнадзором 25.05.09, РУ П № 003976

Литература: 1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. 2007. 2. Gin A. et al. Piperacillin-tazobactam: β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007; 5 (3): 365-383. 3. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 388-416. 4. Российские Национальные рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых». М., 2009. 5. Masterson R.G. et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 5-34.

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 ослабленных 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 (тигециклин)

Фармакотерапевтическая группа: Тетрациклины

Фармакологические свойства: Тигециклин 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 тигециклину не действуют два основных механизма развития устойчивости, наблюдаемые по отношению к тетрациклину: рибосомальная защита и отток. Между тигециклином и большинством классов антибиотиков не существует перекрестной устойчивости, обусловленной митенно.

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 glycylcycline. Clin Microbiol Newsletter. 2004;26:163-168. 3. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, et al. Glycylcyclines 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.





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. Vlamincck 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.

Полную информацию о препарате можно получить в ЗАО «Астеллас Фарма» ■ 109147 Россия, Москва, ул. Марксистская, 16; тел. (495) 737-07-56, факс (495) 737-07-54

Реклама

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. Копорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.

Реклама

VFE-09-01