

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



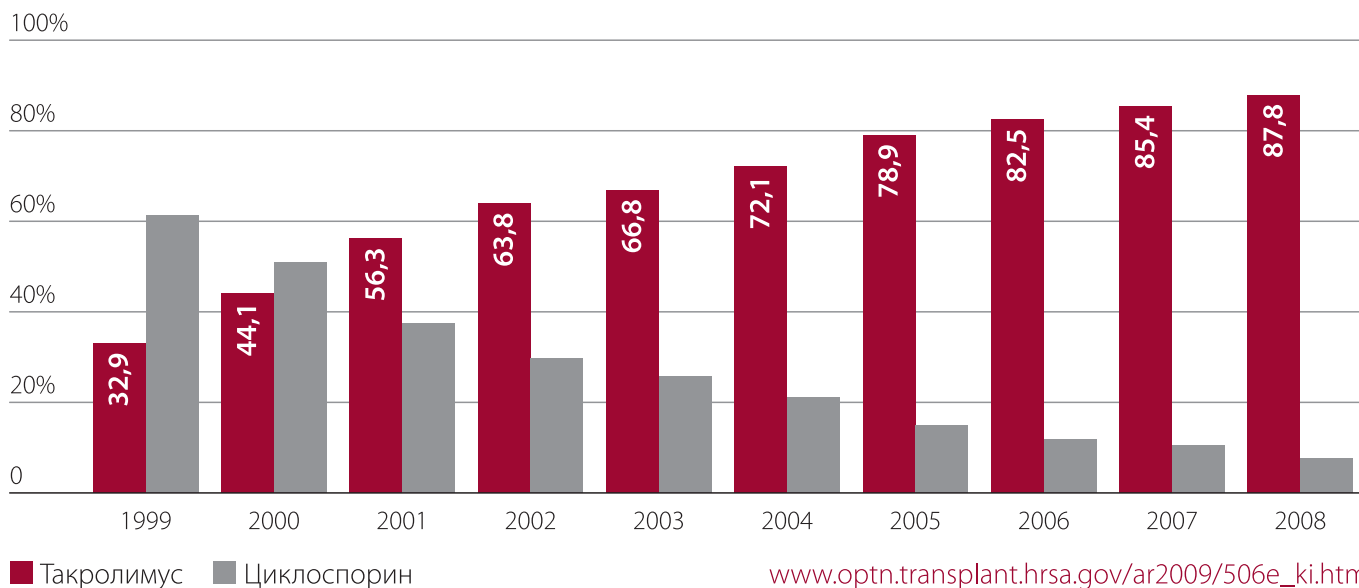
ТОМ XIII

№4-2011



9 ИЗ 10 ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В США ПОЛУЧАЮТ ПРОГРАФ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Динамика назначения такролимуса и циклоспорина при выписке из стационара после трансплантации почки в США (SRTR)



Имеются противопоказания и побочные эффекты, перед назначением Прографа для получения полной информации необходимо ознакомиться с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Регистрационное удостоверение:
ЛС-000923 от 28.05.2009 г.,
ЛС-000922 от 21.07.2009 г.

 **ПРОГРАФ®**
такролимус, капсулы

 **astellas** | **TRANSPLANT**

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел. (495) 737-07-55

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 № 4–2011

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. Цирульников
А.В. Чжао
О.П. Шевченко
Д.В. Шумаков
Е.В. Яновская (зав. редакцией)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

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

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

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

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – 80248.

Подписано к печати 1.12.11.

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

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора

Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В., Абрамов В.Ю., Куприянова А.Г., Морозов Б.Н., Порунова А.К., Образцова Н.П., Адамова И.Ю., Готье С.В.

Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при ретрансплантации сердца

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д., Копылова Ю.В., Воронина И.В., Виноградова О.Ю.

Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца

Островский Ю.П., Рачок Л.В., Гребенюк И.А., Юдина О.А., Курлянская Е.К., Колядко М.Г., Тихомиров В.С., Дубовик Т.А., Худницкая В.С.

Значение исследования антител к I и II классу HLA и MICA при трансплантации почки

Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Пинчук А.В., Александрова И.В.

Уровень sCD30 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей

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

Ретрансплантация печени, опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ)

Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Польшалов В.Н., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В.

Опыт создания листа ожидания трансплантации печени в Екатеринбурге

Бессонова Е.Н., Корнилова И.А., Стrogанова О.А., Глазырина Ю.А., Климушева Н.Ф.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности состояния органа зрения у пациентов после трансплантации почки

Мошетова Л.К., Шмарина О.В., Балакирев Э.М., Шмарина Н.В., Пинчук А.В.

CONTENTS

5 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

6 The first Russian experience of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption

Moysyuk Y.G., Sushkov A.I., Pulkova N.V., Abramov V.Y., Kupriyanova A.G., Morozov B.N., Porunova A.K., Obratsova N.P., Adamova I.Y., Gautier S.V.

19 Anesthesia and intensive care in heart retransplantation

Poptsov V.N., Spirina E.A., Voronina O.V., Uhrenkov S.G., Potapenko I.D., Kopylova Y.V., Voronina I.V., Vinogradova O.Y.

24 Infectious complications in patients undergoing orthotopic heart transplantation

Ostrovsky Y.P., Ratiok L.V., Hrabianiuk I.A., Yudina O.A., Kurlyanskaya E.K., Kolyadko M.G., Tihomirov V.S., Dubovik T.A., Khudnitskaya V.S.

32 Importance of research HLA antibodies class I and II, and MICA antibodies in kidney transplantation

Khubutia M.Sh., Borovkova N.V., Doronina N.V., Pinchuk A.V., Alexandrova I.V.

37 Plasma level of soluble CD30 in pediatric living-donor liver transplant patient

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

43 Repeated liver transplantation, experience of Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology (RSCRST)

Granov D.A., Borovik V.V., Zhrebtsov F.K., Polysalov V.N., Maistrenko D.N., Rutkin I.O., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V.

48 The experience of waiting list management for liver transplantation in Ekaterinburg

Bessonova E.N., Kornilova I.A., Stroganova O.A., Glazyrina Y.A., Klimusheva N.F.

CLINICAL RESEARCHES

54 Ocular pathology in patients after kidney transplantation

Moshetova L.K., Shmarina O.V., Balakirev E.M., Shmarina N.V., Pinchuk A.V.

Аллотрансплантация макроинкапсулированных паратиреоцитов в лечении послеоперационного гипопаратиреоза: клиническое наблюдение
Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Харламова А.Н., Мохорт Т.В., Богомазова Е.В., Кузьменкова Е.И., Кондратович В.А., Писаренко А.М., Романович А.В.

Минимизация иммуносупрессии при трансплантации почки
Резник О.Н., Тутин А.П., Ульянкина И.В.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прямая оценка параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты при подключении осевого насоса у экспериментальных животных
Кунцевич Н.В., Иткин Г.П., Коньшиева Е.Г., Макарова Л.В., Шевченко О.П.

Девитализированные сосудистые протезы: исследования *in vivo*
Бызов Д.В., Чиж Н.А., Михайлова И.П., Пушкова Е.Н., Сынчикова О.П., Сандомирский Б.П.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Теоретическое и экспериментальное рассмотрение динамических характеристик осевых насосов крови
Иткин Г.П., Коньшиева Е.Г., Шемакин С.Ю., Дозоров К.Н., Кудинов В.Л., Быков И.В., Селищев С.В.
 Использование методов компьютерного моделирования в разработке искусственных желудочков сердца
Беляев Л.В., Жданов А.В.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов
Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем Василия Васильевича Честухина
 Поздравляем Юрия Георгиевича Матвеева
 Поздравляем Александра Семеновича Никоненко

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

Перечень материалов, опубликованных в 2011 году

60	Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report <i>Khryshchanovich V.Ja., Tretyak S.I., Kharlamova A.N., Mochort T.V., Bogomazova E.V., Kuzmenkova E.I., Kondratovich V.A., Pisarenko A.M., Romanovich A.V.</i>
66	Immunosuppression minimization in kidney transplantation <i>Reznik O.N., Tutin A.P., Ulyankina I.V.</i>
EXPERIMENTAL RESEARCHES	
76	Direct evaluation of oxidative stress and antioxidant defense parameters in experimental with the axial pump <i>Kuncevich N.V., Itkin G.P., Konyshcheva E.G., Makarova L.V., Shevchenko O.P.</i>
81	Devitalized vascular prostheses: <i>in vivo</i> study <i>Byzov D.V., Chizh N.A., Mikhaylova I.P., Pushkova Ye. N., Synchikova O.P., Sandomirsky B.P.</i>
ARTIFICIAL ORGANS	
91	Theoretical and experimental study of the dynamic characteristics of axial blood pumps <i>Itkin G.P., Konyshcheva E.G., Shemakin S.Y., Dozorov K.N., Kydinov V.L., Bykov I.V., Selishchev S.V.</i>
97	Computer modeling in the development of artificial ventricles of heart <i>Belyaev L.V., Zhdanov A.V.</i>
LITERATURE REVIEWS	
101	About improvement of corneal graft preservation by using regulatory peptides <i>Borzenok S.A., Rolik O.I., Onischenko N.A., Komakh Y.A.</i>
ANNIVERSARY	
106	Chestukhin Vasily Vasilievich
107	Matveev Yuri Georgievich
108	Nikonenko Alexandr Semionovich
109	Information of scientific and training facility at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs
110	

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами четвертый, последний в 2011 году, выпуск нашего журнала. Уходящий год ознаменовался значительным событием для научной и медицинской общественности – 80-летием со дня рождения академика В.И. Шумакова. В этот день, 9 ноября, в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова прошли торжественные мероприятия, посвященные памяти Валерия Ивановича, в которых приняли участие представители органов государственной власти, Министерства здравоохранения и социального развития России, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, видные политические и общественные деятели, врачи и ученые, его друзья и близкие. С приветственной речью выступил вице-президент Российской академии наук, академик Анатолий Иванович Григорьев. Много теплых слов было сказано также об учителе В.И. Шумакова – Борисе Васильевиче Петровском, который смог разглядеть в молодом хирурге будущего большого ученого.

Вызвала большой интерес специалистов всероссийская научная конференция с международным участием, посвященная памяти Валерия Ивановича, – Вторые Шумаковские чтения, в программе которых освещались актуальные проблемы и достижения клинической трансплантологии, сердечно-сосудистой хирургии, современные аспекты регенеративной медицины, вопросы создания искусственных и биоискусственных органов и систем. Конечно, программа одной конференции не позволила отразить всего многообразия научных направлений, которые удалось заложить и разработать Валерию Ивановичу и у истоков которых он стоял. Но проведение Шумаковских чтений стало доброй традицией, востребованной и полезной для широкого круга специалистов, занимающихся проблемами трансплантологии, кардиохирургии, регенеративной медицины и искусственных органов. К юбилею учителя был приурочен выход в свет новых книг, посвященных его памяти: «Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов», «Кардиотоническая и вазоактивная терапия при трансплантации сердца».

Важнейшим событием этого дня стало открытие памятника академику В.И. Шумакову – выдающемуся хирургу, основоположнику современной отечественной трансплантологии. Продолжение и дальнейшее развитие традиций, заложенных Валерием Ивановичем, создание новых технологий, сохранение здоровья людей – это лучшая дань его памяти.



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

С.В. Готье

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОАДСОРБЦИИ ПРИ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Мойсюк Я.Г.¹, Сушков А.И.¹, Пулькиова Н.В.¹, Абрамов В.Ю.¹, Куприянова А.Г.¹, Морозов Б.Н.¹, Порунова А.К.¹, Образцова Н.П.¹, Адамова И.Ю.², Готье С.В.¹

¹ ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

² НПО «ПОКАРД», г. Москва

В статье представлен первый отечественный опыт проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора с использованием комбинации анти-CD20 + ИА + ИГ в качестве предтрансплантационного кондиционирования и трехкомпонентной поддерживающей иммуносупрессии (такролимус + микофенолата мофетил + метилпреднизолон). Иммуноадсорбцию проводили на колонках отечественного производства АВО-Адсопак® (НПО «ПОКАРД», Москва). Во всех случаях удалось добиться снижения титра анти-А/В-антител и выполнить трансплантацию. У всех пациентов была отмечена немедленная функция трансплантатов. В одном случае развился эпизод гуморального отторжения, который был успешно купирован. Через 6, 4 и 2 месяца уровень сывороточного креатинина у этих пациентов составляет 117, 127 и 87 мкмоль/л соответственно. АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора для многих пациентов может стать единственным доступным методом лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови, иммуноадсорбция, гуморальное отторжение.

THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF ABO-INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION WITH ANTIGEN-SPECIFIC IMMUNOADSORPTION

Moysyuk Y.G.¹, Sushkov A.I.¹, Pulkova N.V.¹, Abramov V.Y.¹, Kupriyanova A.G.¹, Morozov B.N.¹, Porunova A.K.¹, Obraztsova N.P.¹, Adamova I.Y.², Gautier S.V.¹

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

² POCARD Ltd., Moscow

We report the first Russian experience of successful ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 + IA + IvIg pretransplant conditioning protocol and tacrolimus + MMF + steroids as maintenance immunosuppression. IA procedures were performed on reusable columns ABO-Adsopak® (POCARD Ltd. Moscow, Russia). IA treatments following the administration of rituximab efficiently lowered the immunoglobulin M (IgM) and G (IgG) anti-A/B antibodies titers in all patients. The transplantation could be performed in all cases and the kidneys showed primary function. Unfortunately, the biopsy-proven clinical antibody-mediated rejection (AMR) occurred in one case. Episode of AMR was successfully reversed. On 6, 4 and 2 months follow-up, serum creatinine levels were 117, 127 and 87 μmol/l, respectively. We consider ABO-incompatible transplantation as a safe and promising procedure in particular cases for those patients having related but ABO-incompatible donors. Given the shortage of donor organs ABO-incompatible living donor kidney transplantation may become a treatment of choice for many patients.

Key words: kidney transplantation, blood group incompatibility, immunoadsorption, antibody-mediated rejection.

Статья поступила в редакцию 26.09.11 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

Прогрессивный рост числа пациентов с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, находящихся в «листе ожидания» на трансплантацию почки, и дефицит донорских органов ставят задачу расширения пула потенциальных доноров. Один из подходов к решению этой проблемы – увеличение количества родственных трансплантаций. За последнее десятилетие во всем мире наблюдается устойчивый рост количества пересадок почек от живого донора. В России до 16,5% трансплантаций почек выполняется с привлечением живых родственных доноров, в то время как в странах Европы и США этот показатель достигает 40% и более [1]. Однако довольно большое количество доноров отвергается по причине несовместимости групп крови с реципиентом или из-за положительной перекрестной пробы (кросс-матч).

Трансплантация почки от живого родственного донора является одной из приоритетных программ нашего Центра и реализуется с 1999 года. За это время выполнено более 400 операций, накоплен большой клинический и хирургический опыт, программа активно развивается, однако в этот период использовались только АВО-совместимые доноры [5]. Большим достижением последних лет мы считаем переход к использованию минимально-инвазивных техник донорской нефрэктомии, что способствовало привлечению большего числа доноров [3]. С февраля 2011 года мы начали выполнять АВО-несовместимые трансплантации почки от живого родственного донора.

Присутствие в крови реципиента изоагглютининов (антител против АВО-антигенов) является преградой к АВО-несовместимой трансплантации почки. Однако введение в клиническую практику режимов предоперационного кондиционирования реципиента, основанных на применении современных иммуносупрессивных препаратов и эфферентных методик, во многих случаях позволяет элиминировать изоагглютинины перед трансплантацией, предотвратить их *de novo* образование в посттрансплантационном периоде и таким образом преодолеть барьер групповой несовместимости.

По данным Stegall et al., выполнение АВО-несовместимых трансплантаций позволит по крайней мере на 10% увеличить количество родственных пересадок почки [22], а Beimler и Zeier оценивают этот прирост в 30–35% [9]. В 1960–1970-е годы предпринимались попытки выполнить трансплантацию почки от несовместимого по АВО донора, однако результаты оказались печальными: практически все трансплантаты были утрачены в результате сверхострого отторжения. В 1987 году Alexandre et al. сообщили об успешной серии из 26 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого

родственного донора [8]. Одновременно с операцией пересадки почки реципиентам выполняли спленэктомию. Иммуносупрессивная терапия включала в себя глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн, поликлональные антиtimoцитарные антитела и трансфузию донор-специфичных тромбоцитов.

Ввиду драматического дефицита трупных органов в Японии большинство АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора было выполнено именно в этой стране. Опубликованные в 2004 году данные показывают хорошие отдаленные результаты этих операций [23]. Похожие результаты были получены в Соединенных Штатах Америки и в Европе. Несмотря на многообещающие достижения, до сих пор остается много нерешенных вопросов, протоколы подготовки к АВО-несовместимой трансплантации и послеоперационного ведения пациентов весьма разнообразны.

ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

При трансплантации солидных органов ведущую роль играет совместимость донора и реципиента по системе групп крови АВО, а количество совпадений антигенов главного комплекса гистосовместимости рассматривается во вторую очередь.

Значимость системы АВО объясняется двумя фактами: 1) антигены системы АВО экспрессируются на поверхности почти всех клеток организма (в том числе и на поверхности эндотелиальных клеток почки [16]; 2) согласно закону, сформулированному Landsteiner, в сыворотке человека присутствуют антитела к антигенам АВО-системы, которые отсутствуют в его собственном организме. Если изоагглютинины присутствуют в сыворотке реципиента в высоком титре, то они запускают сверхострое отторжение трансплантата, экспрессирующего на поверхности своих клеток отсутствующие у реципиента А/В-антигены. Интенсивность экспрессии АВО-антигенов на поверхности разных тканей отличается. Так, плотность АВО-антигенов на поверхности клеток почки примерно в два раза выше, чем на поверхности клеток ткани печени [19]. У большинства людей антитела к аллогенным антигенам системы АВО вырабатываются без предварительной сенсибилизации. Появление изоагглютининов происходит в результате контакта иммунной системы человека с идентичными эпитопами, которые по случайному совпадению экспрессированы на многих микроорганизмах.

Существует три метода элиминации антигрупповых антител: хирургический, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции и фармакологический.

Хирургический метод: спленэктомия

Хирургический подход предполагает выполнение спленэктомии (до или во время операции пересадки почки). Известно, что селезенка – вторичный (периферический) лимфоидный орган, содержит до 25% общего числа лимфоцитов человека и является местом встречи антигенов, циркулирующих в крови, с иммунокомпетентными клетками, распознавания и презентации антигена, развития специфического иммунного ответа, взаимодействия иммунокомпетентных клеток, их пролиферации и антиген-зависимой дифференцировки.

По мнению Starzl et al. [21], выполнение спленэктомии помимо количественного уменьшения лимфоцитов потенцирует действие иммуносупрессивных препаратов. Угнетение процесса созревания, дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов в антитело-образующие клетки позволяет добиваться снижения уровня анти-АВО-антител. Однако удаление селезенки не всегда гарантирует полную остановку синтеза изоагглютининов и не всегда предотвращает развитие гуморального отторжения в посттрансплантационном периоде [12].

Существует высокий риск развития грозных септических осложнений у пациентов, перенесших спленэктомию, трансплантацию почки и принимающих иммуносупрессивную терапию [7]. Однако исследования, недавно проведенные в Японии, показали, что сепсис, развившийся после спленэктомии, – довольно редкое осложнение АВО-несовместимой трансплантации почки [15]. Скорее всего, уменьшение количества инфекционных осложнений связано с внедрением в клиническую практику более современных методов диагностики, антибактериальных препаратов и вакцин, однако многие трансплантационные центры предпринимают попытки найти альтернативу спленэктомии. Современные режимы иммуносупрессии позволяют полностью отказаться от спленэктомии как одного из способов угнетения иммунитета при трансплантации солидных органов.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции: плазмаферез, специфическая иммуноадсорбция анти-АВО-антител

Методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, каскадный плазмаферез и специфическая иммуноадсорбция анти-А- и/или анти-В-антител) позволяют эффективно снижать уровень антигрупповых антител [6, 11, 24]. Наиболее физиологичной процедурой является иммуноадсорбция на колонках со специфическим углеводным антигеном [10, 25]. При проведении иммуноадсорбции кровь пациента разделяется на плазму и клетки при помощи плазмосепаратора. Ток плазмы на-

правляется в колонку, где происходит специфическая сорбция анти-А- или анти-В-антител на А- или В-антигенах, нанесенных на твердую фазу. Очищенная от антител плазма соединяется с клетками и возвращается пациенту. Для проведения процедуры не используются препараты донорской крови и плазмозамещающие растворы. Благодаря специфичности колонок, связывающих только антитела к А- или В-антигенам, не происходит потери суммарного белка. Однако заметим, что если у пациента обнаружен значимый титр анти-HLA-антител, которые способны повышать риск развития острого отторжения [4], предпочтительно использовать плазмозамещающие методики. Это позволит одновременно снизить титры анти-АВО- и анти-HLA-антител [27].

Фармакологический метод: ритуксимаб, сывороточный иммуноглобулин

Ритуксимаб – химерные гуманизированные мышинные анти-CD20 моноклональные антитела. Кластер дифференцировки CD20 – трансмембранный домен, который экспрессирован на всех В-лимфоцитах, отсутствует на стволовых клетках крови и не циркулирует в растворимой форме – мишень действия ритуксимаба [13]. Молекулы ритуксимаба обладают высокой аффинностью к молекуле CD20 и после связывания с ней запускают *in vivo* реакцию антитело-зависимой цитотоксичности, комплемент-опосредованную клеточную гибель и апоптоз В-лимфоцитов [18]. Свойство ритуксимаба избирательно снижать содержание В-лимфоцитов в крови используют в качестве индукции иммуносупрессии при АВО-несовместимой трансплантации солидных органов. Как правило, вводится стандартная доза ритуксимаба – 375 мг/м², а вот вопрос о времени введения по-прежнему остается дискуссионным. Согласно одним протоколам, препарат анти-CD20 моноклональных антител вводится примерно за месяц (25–30 дней) до предполагаемой даты трансплантации, а начало интенсивного кондиционирования (иммуноадсорбция или плазмаферез, прием такролимуса, микофенолата мофетила, метилпреднизолона, введение сывороточного иммуноглобулина) начинают за 7–10 дней до операции [25]; другие центры сначала проводят лечение эфферентными методами, а ритуксимаб вводят за 1–2 дня до операции [20].

Препарат сывороточного иммуноглобулина человека получают из плазмы тысяч доноров, таким образом 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.

Как правило, протокол подготовки к АВО-несовместимой трансплантации почки является комбинацией вышеперечисленных подходов. Несмотря на то что достигнуты значительные успехи в проведении иногруппных трансплантаций, поиск оптимального протокола продолжается, каждый центр в той или иной мере модифицирует ранее созданные схемы. Многие из них идеологически схожи, поэтому, согласно Weimler и Zeier, можно выделить три основных подхода: японский, американский и европейский [9].

Японский подход

В период с 1989-го по 2001 год в Японии было выполнено 494 АВО-несовместимые трансплантации почки. Для проведения этих операций использовались различные протоколы подготовки, включающие плазмаферез, различные схемы введения и дозы иммуносупрессивных препаратов. В 98% случаев была выполнена спленэктомия с целью снижения титра анти-АВО-антител и предотвращения их *de novo* образования. После пересадки назначали трехкомпонентную поддерживающую иммуносупрессивную терапию: ингибитор кальциневрина, антимаболиты и глюкокортикостероиды. Некоторые центры в дополнение к базовой иммуносупрессии использовали антиtimoцитарный иммуноглобулин, деоксиспергуалин или циклофосфамид. Методы экстракорпоральной гемокоррекции для снижения титра анти-АВО-антител в посттрансплантационном периоде, как правило, не использовали.

С внедрением в 2001 году в клиническую практику микофенолата мофетила и анти-CD25 моноклональных антител (базиликсимаб) улучшились результаты операций: одно- и двухлетняя выживаемость трансплантатов составила, соответственно, 96 и 94%. Основываясь на этих неплохих результатах, авторы считают, что спленэктомия является неотъемлемой частью протокола проведения АВО-несовместимой трансплантации почки [23].

Американский подход

Одна из ведущих североамериканских клиник – Johns Hopkins University Hospital – предложила свой протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора [20].

По мнению авторов протокола, одним из серьезных препятствий к широкому распространению АВО-несовместимых трансплантаций как со стороны пациентов, так и со стороны медицинского сообщества является необходимость симультанного выполнения спленэктомии. Применение моноклональных анти-CD20-антител (ритуксимаб) приводит к состоянию так называемой «транзиторной биологической спленэктомии» и позволяет в раннем послеоперационном периоде избежать утраты трансплан-

тата, снизить риск развития острого гуморального отторжения и в то же время не обладает отдаленными побочными эффектами, которые возникают после хирургического удаления селезенки.

Для проведения предоперационного кондиционирования, индукции иммуносупрессии и поддерживающей иммуносупрессивной терапии используются следующие фармакологические препараты и эфферентные процедуры: плазмаферез, человеческий ЦМВ-гипериммунный иммуноглобулин в низких дозах (100 мг/кг), анти-CD20 моноклональные антитела (ритуксимаб), анти-CD25 моноклональные антитела (даклизумаб), такролимус, микофенолата мофетил и метилпреднизолон. За 10 дней до предполагаемой операции начинают лечение плазмаферезом, замещение плазмы крови проводят 5% альбумином или свежезамороженной плазмой от доноров с АВ (IV) группой крови, так как такая плазма не содержит антител ни к А-, ни к В-антигенам. Приемлемым для проведения трансплантации является титр изоагглютининов 1:16 и меньше. Если за пять сеансов не удалось достигнуть целевого значения титра агглютининов, лечение плазмаферезом продолжают.

Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки в виде схемы представлен на рис. 1.

Европейский подход

Благодаря применению специфических анти-А и анти-В иммунноадсорбционных колонок, включению в иммуносупрессивные протоколы анти-CD20 моноклональных антител (ритуксимаб), человеческого иммуноглобулина, АВО-несовместимая трансплантация почки стала почти рутинной процедурой в разных европейских странах, особенно в Швеции и Германии. Стокгольмская группа под руководством Tyden впервые в Европе сообщила об успешной серии АВО-несовместимых трансплантаций почки с использованием антиген-специфической иммунноадсорбции и ритуксимаба, без выполнения спленэктомии [25, 26]. Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки представлен на рис. 2.

Максимальный срок послеоперационного наблюдения в этой группе составил 4 года. Серьезных осложнений или побочных эффектов от проведенного лечения выявлено не было. Все пациенты имеют нормальный уровень сывороточного креатинина. Ни в одном случае в посттрансплантационном периоде не был отмечен рост титра изоагглютининов.

Российский опыт

В России трансплантации органов от несовместимых по группе крови доноров выполняются редко и только в ведущих трансплантационных

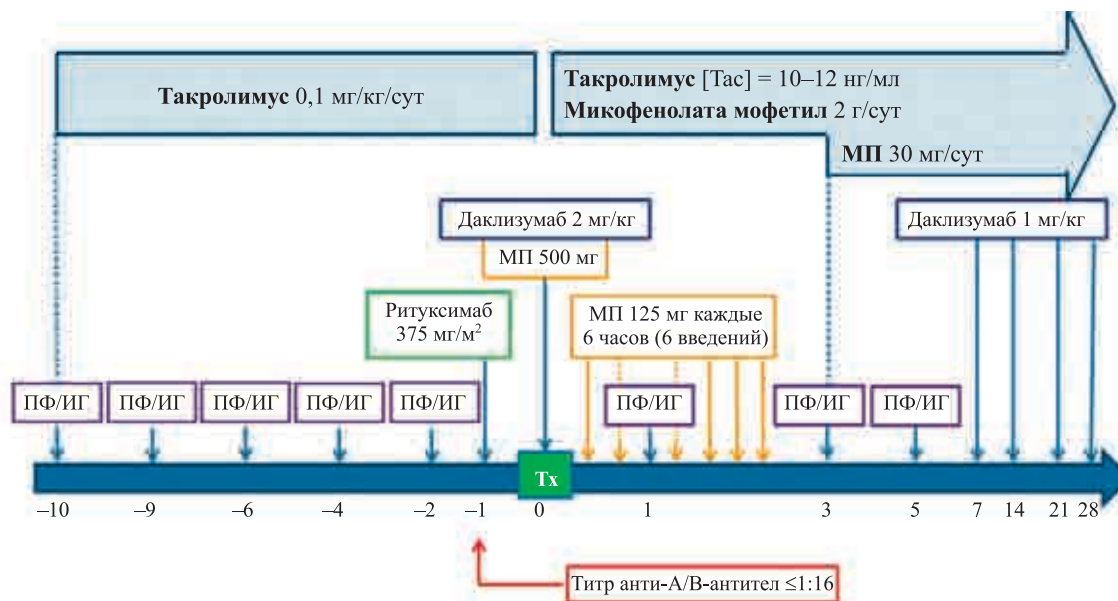


Рис. 1. Протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации от живого родственного донора. Johns Hopkins University Hospital. ПФ – плазмаферез; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; МП – метилпреднизолон

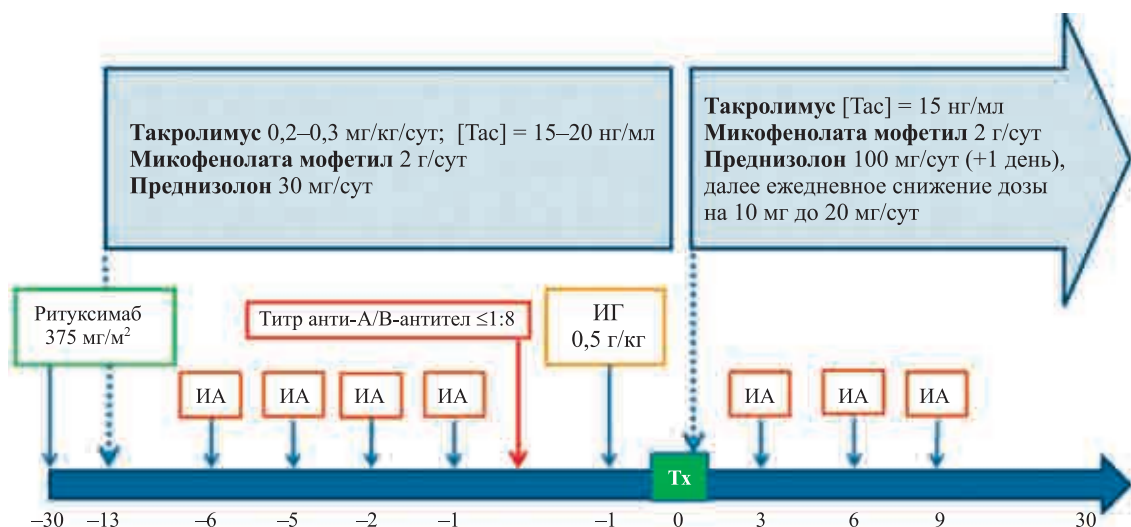


Рис. 2. «Стокгольмский» протокол проведения АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора по Tyden et al. [41]. ИА – специфическая иммуноадсорбция; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

центрах. Наибольший опыт проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки накоплен в Российском научном центре хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН. С декабря 2005-го по май 2010 года там было выполнено 26 таких пересадок. В 23 наблюдениях для предоперационного кондиционирования использовали алемтузумаб, в 3 – ритуксимаб. Во всех случаях для элиминации анти-А/В-антител проводили плазмаферез. Одно- и двухлетняя выживаемость была одинакова и составила 92% для трансплантатов и 96% для пациентов. Частота отторжений в течение первого года после пересадки составила 18%, в течение первых двух лет – 38% [14].

Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени, выполненных в ФГУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» за период с 2008-го по 2010 год, включает 8 случаев, из них – 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. В случае взрослой пациентки было проведено два сеанса обменного плазмафереза: интраоперационно и на первые сутки после пересадки. Шесть из семи трансплантаций от живого родственного донора были проведены без специальной предварительной подготовки, так как уров-

Таблица 1

**Основные демографические и клинические данные пациентов.
ХГН (хронический гломерулонефрит)**

Наблюдение	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Время на диализе, лет	ABO (D/R)	Титр анти-А/В-антител до начала лечения	Количество несовпадений по HLA	PRA, %	Кросс-матч
1	45	Ж	ХГН	6	A1/O	64	3	0	Отрицат.
2	19	М	ХГН	2	B/O	128	3	0	Отрицат.
3	24	Ж	ХГН	6	B/O	16	3	10	Отрицат.

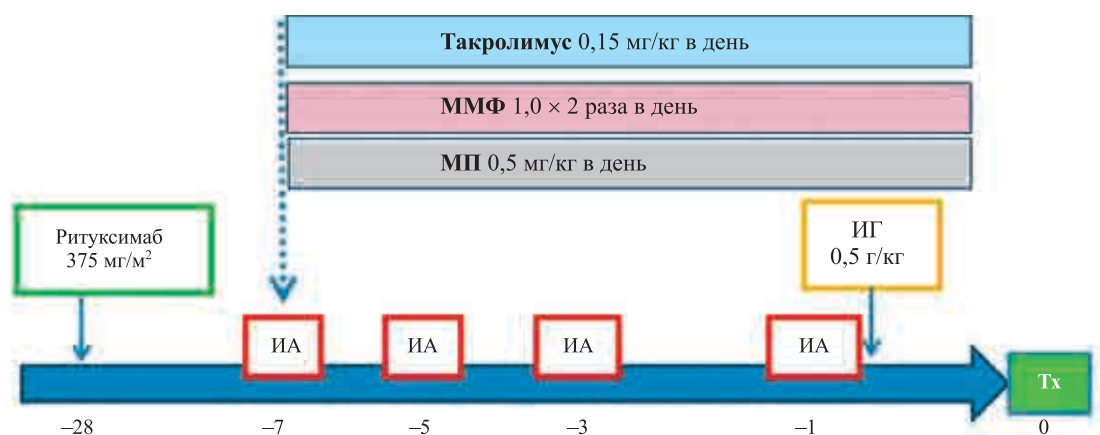


Рис. 3. Протокол предоперационного кондиционирования. ММФ – микрофенолата мофетил; МП – метилпреднизолон; ИА – иммуноадсорбция; ИГ – сывороточный иммуноглобулин

ни анти-А/В-антител были приемлемыми. В одном случае для элиминации анти-В-антител (исходный титр 1:128) вводили ритуксимаб в дозе 375 мг/м² и провели два сеанса обменного плазмафереза. Все пациенты, перенесшие АВО-несовместимую трансплантацию печени, живы, функция трансплантатов стабильная. Эпизодов острого отторжения отмечено не было [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

С февраля по июль 2011 года трое пациентов были подготовлены и им была выполнена АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора. В табл. 1 приведены основные демографические и клинические данные этих больных.

Протокол предоперационного кондиционирования

За 28 дней до предполагаемой даты трансплантации все пациенты получили инфузию ритуксимаба

в дозе 375 мг/м². За 7 дней до трансплантации пациенты начали получать иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус (Тас), микрофенолата мофетил (ММФ) и метилпреднизолон (МП). Параллельно начинали иммуноадсорбцию на колонках многократного использования АВО Адсопак® (НПО «ПЮКАРД», Москва). Сывороточный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг вводили за день до операции (рис. 3). Целевой титр анти-А/В-антител 1:8 и ниже.

Процедура иммуноадсорбции

Колонки АВО Адсопак® предназначены для экстракорпорального удаления из крови человека антител к антигенам групп крови. При экстракорпоральной перфузии плазмы крови больного через колонку антитела связываются с антигенами, иммобилизованными на колонке. Это связывание имеет обратимый характер и разрушается при пропуске через колонку регенерирующих буферных растворов, что позволяет использовать колонки многократно.

При пропуске плазмы крови человека в системе экстракорпорального кровообращения через

колонку лиганд специфически связывает антитела с соответствующим агглютиногеном (А или В). Плазма без антител возвращается пациенту.

Для проведения процедуры использовали одну колонку АВО Адсопак-А или АВО Адсопак-В, в зависимости от антигена, антитела к которому необходимо удалить. Перед процедурой колонку промывали 1000 мл физиологического раствора. Колонку встраивали в линию плазмы плазмосепаратора. В качестве сосудистого доступа для забора и возврата крови в одном случае использовали двухпросветный внутрисосудистый катетер, в двух других – артериовенозную фистулу. Плазму, полученную на сепараторе, перфузировали через колонку (рис. 4). Скорость перфузии плазмы через колонку составляла 20 мл/мин. Длительность каждой процедуры варьировала от 100 до 120 минут. Объем плазмы, проходящей через колонку, составлял 2000–2500 мл. Для проведения одного сеанса иммуноадсорбции в качестве антикоагулянта использовали гепарин в суммарной дозе 4500–7000 МЕ.



Рис. 4. Схема подключения колонки АВО Адсопак® при проведении процедуры иммуноадсорбции

До начала использования и между процедурами колонки хранятся при температуре +4 °С. Срок годности колонок – 2 года. Колонки стерильны и апиrogenны.

Колонки АВО Адсопак® являются отечественным аналогом колонок Glycosorb® АВО, выпускаемым шведской фирмой Glycohex AG. Данные колонки также изготовлены с использованием трисахаридов А и В, иммобилизованных на матрицу – сефарозу. Сорбционная емкость и физико-химические свойства данных продуктов идентичны. Колонки Glycosorb® АВО широко используются в Европе, более чем в 50 центрах для проведения АВО-несовместимых трансплантаций почки, печени и сердца. Существенным отличием и достоинством отечественных колонок является возможность их многократного применения для одного пациента. Это существенно удешевляет лечение.

После каждой процедуры проводили регенерацию колонки по следующей схеме:

1. Вытеснение плазмы из колонки проводили 1000 мл физиологического раствора со скоростью 30–50 мл/мин.

2. Десорбцию антител проводили 500 мл 0,2 М глицинового буфера рН 2,8.
3. Восстановление рН колонки проводили 500 мл фосфатного буфера рН 7,4 со скоростью 100–150 мл/мин.

Для консервации колонки через нее пропускали 500 мл консервирующего буфера (фосфатный буфер, содержащий 0,02% азида натрия). Колонку хранили при +4 °С до следующей процедуры.

Подготовку к следующей процедуре проводили, промывая колонку 1000 мл физиологического раствора.

Иммunosupрессия

Для индукции иммуносупрессии использовали метилпреднизолон (МП) (10 мг/кг внутривенно, интраоперационно, 250 мг внутривенно на первые сутки после трансплантации и 125 мг внутривенно на вторые сутки) и базиликсимаб (20 мг интраоперационно перед реперфузией трансплантата и на 4-е сутки). Поддерживающую иммуносупрессию (Тас, ММФ и МП) начинали за 7 дней до трансплантации и продолжали в послеоперационном периоде. Целевая концентрация такролимуса в крови в течение первых трех месяцев после пересадки 10–15 нг/мл и 8–10 нг/мл далее. ММФ назначали в дозе 2,0 г в сутки. При развитии таких побочных эффектов, как лейкопения или диарея, дозу ММФ снижали. Пероральный прием МП (0,5 мг/кг) возобновляли на третьи послеоперационные сутки. Дозу МП ступенчато снижали до 20 мг/сут (к 30-му дню), до 15 мг/сут (к 60-му дню), до 10 мг/сут (с 90-го дня и далее). Кроме того, для профилактики инфекций пациентам назначали валганцикловир (900 мг/сут в течение первых трех месяцев), ко-тримоксазол (480 мг/сут в течение первого месяца), флуконазол (50 мг/сут в течение первого месяца).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность десенсибилизации

Во всех наблюдениях удалось добиться значимого снижения титра анти-А/В-антител (IgG и IgM). В день трансплантации у всех пациентов титр антигрупповых антител составил 1:4, что ниже, чем допустимый по протоколу уровень (титр 1:8). Во всех случаях отмечена немедленная функция трансплантатов. В наблюдении 2 в период после введения ритуксимаба (–28-й день) и до начала иммуноадсорбции (–7-й день) мы наблюдали значимое снижение титра анти-В-антител с 1:128 до 1:32. В остальных случаях титр антител до начала сеансов ИА не менялся (рис. 5).

В посттрансплантационном периоде титр анти-А/В-антител ни у одного из реципиентов не превысил значение 1:8. Более того, во всех случаях в течение

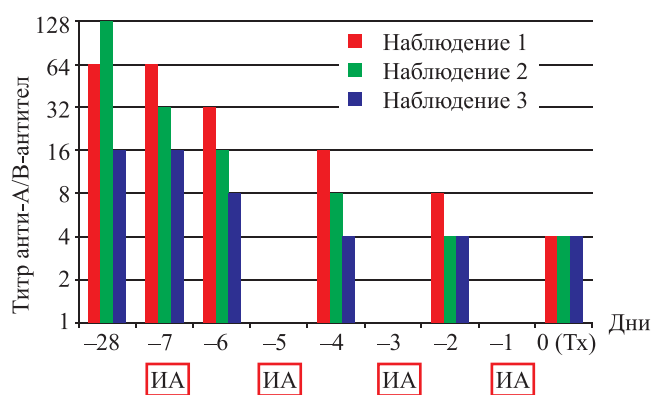


Рис. 5. Динамика снижения титров анти-А/В-антител в предтрансплантационном периоде. ИА – иммуноадсорбция

ние первых двух недель после трансплантации мы наблюдали его спонтанное снижение (без дополнительных сеансов ИА) до 1:2 и даже до 1:1.

Функция трансплантатов и острое отторжение

Во всех случаях наблюдалась немедленная функция трансплантатов и быстрое снижение азотистых шлаков в течение первой послеоперационной недели.

У одной пациентки на 17-е сутки послеоперационного периода был отмечен эпизод гуморального отторжения. Диагноз отторжения был подтвержден морфологически (световая микроскопия и иммуногистохимический анализ биоптатов трансплантированной почки). Благодаря немедленному началу комбинированной терапии отторжение было успешно купировано, и связанная с ним дисфункция разрешилась. У двух других пациентов эпизодов острого отторжения отмечено не было.

Через 6 (наблюдение 1), 4 (наблюдение 2) и 2 (наблюдение 3) месяца после трансплантации все пациенты живы, трансплантаты функционируют. Ни в одном из случаев не было отмечено эпизодов цитомегаловирусной или бактериальной инфекций. Основные клинические данные приведены в табл. 2.

Далее мы приводим краткое описание двух наблюдений.

Наблюдение 1. A₁ (II) → 0 (I)

Пациентка З.Г., 45 лет. Группа крови O (I) Rh+. Диагноз: хронический гломерулонефрит. Хроническая болезнь почек, V стадия. Программный гемодиализ с ноября 2005 г. Хронический гепатит С, латентное течение. Нейросенсорная тугоухость.

Диагноз «хронический гломерулонефрит» выставлен в 1993 г. по результатам биопсии почки. С 2000 г. нарастают признаки почечной недостаточности. В 2005 г. начата заместительная терапия гемодиализом. Многократные попытки формирования постоянного сосудистого доступа (10 раз), в том числе с использованием синтетического сосудистого протеза, из-за тромбозов оканчивались неудачно. Для проведения гемодиализа используется двухпросветный сосудистый катетер, установленный в v. femoralis sin.

В качестве донора был обследован родной брат пациентки 44 лет. Медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Группа крови донора A₁ (II) Rh+. Реципиент и донор совпадают по гаплотипу HLA. Уровень предсуществующих антител 0%. Титр анти-А-изоагглютининов 1:64.

Подготовка к АВО-несовместимой трансплантации по протоколу. В день трансплантации титр анти-А-антител 1:4. Перекрестная проба отрицательная.

4 марта 2011 г. проведена трансплантация почки по стандартной методике. У донора была выполнена лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия правой почки. Функция трансплантата немедленная. Хирургических осложнений не отмечено. Иммуносупрессивная и профилактическая антиинфекционная терапия по протоколу.

К концу первой послеоперационной недели уровень сывороточного креатинина составил 140 мкмоль/л, мочевины 7,4 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD 37,5 мл/мин/1,73 м², концентрация такролимуса в крови 12,2 нг/мл.

На 9-е послеоперационные сутки отмечен рост уровня креатинина до 172 мкмоль/л и мочевины до 16,3 ммоль/л, диурез адекватный, по результатам УЗИ и УЗДГ без отрицательной динамики. Титр анти-А-антител 1:2.

Таблица 2

Результаты АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора

Наблюдение	Срок после трансплантации	Сывороточный креатинин, мкмоль/л	СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	Титр анти-А/В-антител	Острое отторжение	Неиммунологические осложнения
1	6 мес.	117	46,1	1:2	AMR (день 17-й)	Нет
2	4 мес.	127	67,3	1:4	AMR (день 15-й)	Нет
3	2 мес.	87	73,8	1:2	Нет	Нет

В течение следующей недели сывороточный креатинин колебался в промежутке 151–175 мкмоль/л, уровень мочевины прогрессивно вырос до 21,0 ммоль/л. Ухудшение функции трансплантата могло быть связано с нефротоксическим действием такролимуса (концентрация препарата в крови 17,1 нг/мл), поэтому была снижена суточная доза препарата. Несмотря на снижение концентрации Так, рост азотистых шлаков продолжился, и на 17-е послеоперационные сутки сывороточный креатинин вырос до 232,0 мкмоль/л, мочевины 30,0 ммоль/л (рис. 7). В связи с нарастающей дисфункцией трансплантата была выполнена пункционная биопсия.

Результаты микроскопического исследования. Острый канальцевый некроз легкой степени тяжести, патология микроциркуляции (тромбоз капилляров и тромбы в интертубулярных сосудах), Vanff 0.

Результаты иммуногистохимического исследования. В стенках большинства перитубулярных капилляров выявляется линейная фиксация C4d-компонента комплемента (+) (примерно в 100% капилляров). Гуморальное отторжение трансплантата (AMR-I) (рис. 6).

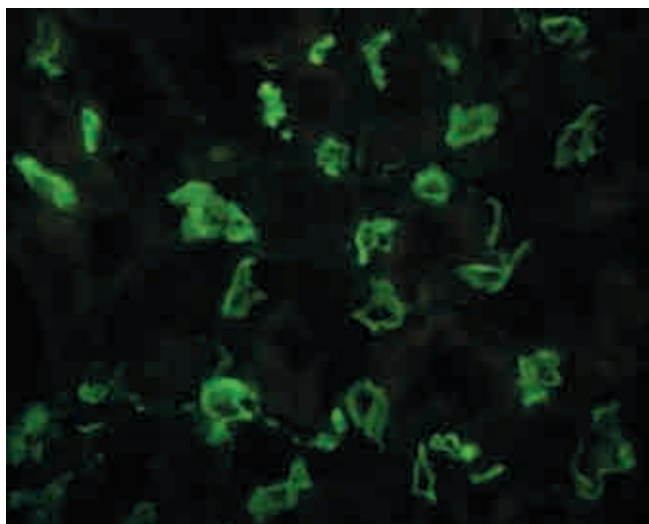


Рис. 6. Биопсия аллотрансплантата почки. Больная З.Г., 17-е сутки после трансплантации. Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках перитубулярных капилляров. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции. ×400

Кроме того, в сыворотке больной с помощью мультиплексной технологии Luminex были обнаружены анти-HLA-антитела к MHC класса II, отсутствующие до трансплантации.

По результатам биопсии, данным клинического наблюдения и результатам лабораторных исследований принято решение о начале терапии гуморального отторжения. Пациентка получила пульс-терапию МП (500 мг – 250 мг – 250 мг), 4 сеанса

плазмафереза с объемом замещения 1,5–2,0 л (19, 20, 21 и 25-е сутки послеоперационного периода), кроличьи поликлональные антилимфоцитарные антитела (ATG® Fresenius) в дозе 200 мг в течение 5 дней (21–25-е сутки послеоперационного периода). В связи с началом лечения поликлональными антилимфоцитарными антителами ММФ был отменен с 23-го по 30-й послеоперационные дни, проводилась профилактика CMV-инфекции ганцикловиром по 250 мг/сут внутривенно, с последующим возвратом к пероральному приему валганцикловира. Концентрация такролимуса в крови с 19-х по 31-е послеоперационные сутки находилась в пределах 10,6–16,4 нг/мл. Уровень сывороточного креатинина медленно снижался и на 30-й послеоперационный день составил 158 мкмоль/л, мочевины 23 ммоль/л. Титр α-изоагглютининов не более 1:4.

В составе комбинированной терапии гуморального отторжения на 40-е сутки послеоперационного периода пациентке внутривенно введен человеческий сывороточный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг.

К моменту выписки (47-е послеоперационные сутки) состояние пациентки удовлетворительное, уровень сывороточного креатинина 168 мкмоль/л, мочевины 16,0 ммоль/л. Поддерживающая иммуносупрессия: такролимус 6 мг/сут, микофенолата мофетил 1 г/сут, метилпреднизолон 12 мг/сут. Концентрация такролимуса в крови 10,5 нг/мл. Титр α-изоагглютининов 1:4.



Рис. 7. Наблюдение 1. Динамика сывороточного креатинина в посттрансплантационном периоде. АТГ – антилимфоцитарный иммуноглобулин; ИГ – сывороточный иммуноглобулин; AMR (antibody-mediated rejection) – гуморальное отторжение; ПФ – плазмаферез

При контрольном визите через 3 месяца после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 140 мкмоль/л, мочевины 12,0 ммоль/л, СКФ по MDRD 37,5 мл/мин/1,73 м², титр α-изоагглютининов 1:2. Концентрация такролимуса в крови 6,4 нг/мл. Пункционную биопсию трансплантата не выполняли.

При контрольном визите через 6 месяцев после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 117 мкмоль/л, мочевины

6,5 ммоль/л, СКФ по MDRD 46,1 мл/мин/1,73 м², титр α-изоагглютининов 1:2. Концентрация такролимуса в крови 6,4 нг/мл. Пункционную биопсию трансплантата не выполняли.

Наблюдение 3. В (III) → 0 (I)

Пациентка З.А. 24 года. Группа крови O (I) Rh+. Диагноз: хронический гломерулонефрит. Хроническая болезнь почек, V стадия. Программный гемодиализ с апреля 2005 г. Артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. Хронический гепатит В. Анемия.

Считает себя больной с сентября 2000 г., когда после перенесенной ангины появились отеки на лице и ногах, изменения в анализах мочи (протеинурия). В 2005 г. ухудшение самочувствия после перенесенного ОРЗ. Несмотря на проводимое лечение почечная недостаточность прогрессировала. С апреля 2005 г. по жизненным показаниям начато лечение гемодиализом. Сформирована артерио-венозная фистула на левом плече с взятием аутовены с левого бедра, функционирует.

В качестве донора была обследована мать пациентки 50 лет. Медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Группа крови донора В (III) Rh+. Реципиент и донор совпадают по гаплотипу HLA. Уровень предрасполагающих антител 10%. Титр анти-В-антител 1:16.

Предоперационное кондиционирование по протоколу. В связи с невысоким исходным титром анти-В-антител проведено 3 сеанса специфической иммуноадсорбции. Титр анти-В-антител в день трансплантации 1:4. Перекрестная проба отрицательная.

3 июля 2011 г. проведена трансплантация почки по стандартной методике. У донора была выполнена лапароскопическая мануально-ассистированная нефрэктомия левой почки. Функция трансплантата немедленная. Хирургических осложнений не отмечено. Иммуносупрессивная и профилактическая антиинфекционная терапия по протоколу.

На 7-е послеоперационные сутки уровень сывороточного креатинина составил 100,0 мкмоль/л, мочевины 6,1 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови 10,8 нг/мл. Титр анти-В-антител 1:1.

Течение послеоперационного периода гладкое, функция трансплантата стабильная (рис. 8). На 21-е сутки пациентке выполнили пункционную биопсию трансплантата.

Результаты микроскопического исследования. Острый канальцевый некроз легкой степени тяжести, Vanff 0.

Результаты иммуногистохимического исследования. В стенках большинства перитубулярных капилляров выявляется линейная фиксация C4d-компонента комплемента (+) (примерно в 100% ка-

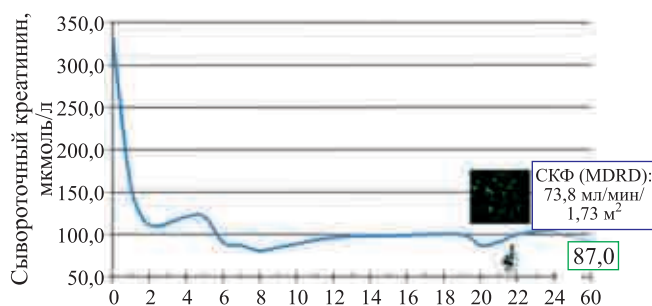


Рис. 8. Наблюдение 3. Динамика уровня сывороточного креатинина в посттрансплантационном периоде

пилляров). Гуморальное отторжение трансплантата (AMR-I).

В связи с тем что никаких клинических, лабораторных и морфологических данных за развитие острого отторжения не было, функция трансплантата по-прежнему оставалась стабильной, пациентка была выписана из клиники на 24-е сутки после пересадки.

При контрольном визите через 2 месяца после трансплантации уровень сывороточного креатинина составил 87,0 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, СКФ по MDRD 73,8 мл/мин/1,73 м². Концентрация такролимуса в крови 9,8 нг/мл. Титр анти-В-антител 1:2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Трансплантация почки от несовместимого по группе крови живого родственного донора – один из способов преодоления проблемы дефицита органов. Наряду с неоспоримыми достоинствами, которыми обладает пересадка почки от живого донора, АВО-несовместимость является фактором риска развития иммунологических осложнений в посттрансплантационном периоде, в частности гуморального отторжения. Необходимое предоперационное кондиционирование требует применения дорогостоящих иммуносупрессивных препаратов, проведения плазмафереза или специфической иммуноадсорбции, увеличивает время пребывания пациента в стационаре

Идеальный протокол кондиционирования должен обеспечивать полное удаление изоагглютининов, блокировать их *de novo* образование и не увеличивать риска инфекционных осложнений. Одной из последних была предложена комбинация ритуксимаб + специфическая иммуноадсорбция + сывороточный иммуноглобулин.

Ритуксимаб – химерные моноклональные анти-CD20-антитела – вызывают истощение пула В-лимфоцитов за счет реакций комплемент-зависимой и антитело-опосредованной клеточной цитотоксичности за счет индукции апоптоза. Хотя препарат никак не влияет на плазматические клет-

ки, а именно они являются продуцентами антител, в наблюдении 2 мы отметили снижение титра β -изоагглютининов с начального 1:128 до 1:32 перед первым сеансом специфической иммуноадсорбции. В практике нашей клиники мы используем раннее введение ритуксимаба, полагая, что, снизив количество В-лимфоцитов перед трансплантацией, мы предотвратим их пролиферацию и дифференцировку в плазматические клетки и, соответственно, если не полностью, то хотя бы частично, уменьшим *de novo* образование антигрупповых антител в предтрансплантационном и раннем послеоперационном периоде, когда риск развития иммунологических осложнений особенно высок.

При проведении иммуноадсорбции на колонках АВО Адсопак® не было отмечено серьезных осложнений (ни во время первой процедуры, ни во время повторного использования индивидуальных колонок). Эффективность колонок доказана стойким снижением титра анти-А/В-антител во всех наблюдениях. Достоинством данного изделия следует признать возможность его многократного использования в течение длительного времени. И хотя в приведенных клинических наблюдениях в посттрансплантационном периоде не потребовалось проведения иммуноадсорбции, предполагается, что в дальнейшем послеоперационное применение может быть продолжено по показаниям у пациентов с тенденцией к росту титра анти-А/В-антител.

Комбинация специфической иммуноадсорбции антител к антигенам групп крови, ритуксимаба, сывороточного иммуноглобулина и трехкомпонентной иммуносупрессии (такролимус, микофенолата мофетил, метилпреднизолон) представляется нам наиболее оптимальной для проведения предоперационного кондиционирования. При использовании данного протокола нам удалось во всех случаях снизить титр изоагглютининов до приемлемых значений и выполнить трансплантацию.

В одном случае в раннем посттрансплантационном периоде мы столкнулись с развитием у пациента эпизода гуморального отторжения. Имела место клинически значимая дисфункция трансплантата, при иммуногистохимическом исследовании биоптата отмечена фиксация С4d-компонента комплемента в перитубулярных капиллярах, с помощью высокочувствительной технологии Luminex в сыворотке обнаружены донор-специфические анти-НLA-антитела к МНС класса II.

Ключевым вопросом при анализе данного наблюдения для нас явилось определение повреждающего фактора. Что запустило каскад иммунных реакций, приведших к отторжению: анти-НLA-антитела или изоагглютинины? Перед началом кондиционирования пациентка была обследована на наличие в сыворотке крови преобладающих анти-НLA-

антител. Ни с помощью микролимфоцитотоксического теста, ни с помощью технологии Luminex антитела к НLA-антигенам обнаружены не были. Таким образом, инициировать гуморальное отторжение могли либо изоагглютинины, либо возникшие *de novo* анти-НLA-антитела. К моменту развития дисфункции и в день, когда была выполнена биопсия, титр изоагглютининов составил 1:2 и во все предыдущие дни с момента трансплантации не превышал значения 1:8. Однако низкий титр изоагглютининов в сыворотке не означает, что они не могут запустить отторжение. Существует гипотеза, что почечный трансплантат от АВО-несовместимого реципиентом донора является своеобразной «губкой», сорбирующей изоагглютинины, которые могут активно синтезироваться плазматическими клетками, однако вследствие их фиксации трансплантатом титр в сыворотке не повышается. Аналогичная гипотеза о фиксации антител антигенными структурами трансплантата была высказана в 2003 г. R. Pei и соавторами для донор-специфических анти-НLA-антител [17]. Вполне возможно при развитии гуморального отторжения после АВО-несовместимой пересадки почки в качестве повреждающего агента одновременно выступают и изоагглютинины, и донор-специфические анти-НLA-антитела, но предпосылкой к началу отторжения может выступать несовместимость по группе крови.

Интенсивная комбинированная терапия гуморального отторжения была эффективной. Однако, возможно, избыточной в плане применения поликлональных антител.

Еще один из важных вопросов – выбор критерия начала терапии отторжения. Изолированная фиксация С4d-компонента комплемента является проявлением гуморального ответа иммунной системы. Однако не всегда это сопровождается морфологическими изменениями при световой микроскопии и ухудшением функции трансплантата. Яркой иллюстрацией этого явились результаты иммуногистохимического анализа биоптата аллотрансплантата почки в наблюдении 3. Естественно, несмотря даже на агрессивное кондиционирование перед операцией и адекватную поддерживающую иммуносупрессию после, определенная часть изоагглютининов не только остается в сыворотке пациентов, но и продуцируется *de novo* «клетками памяти». После восстановления в трансплантате кровотока оставшиеся изоагглютинины немедленно реагируют с групповыми антигенами на поверхности пересаженной почки, что после дальнейшей активации комплемента приведет к фиксации его компонентов в ткани трансплантата, и, соответственно, при проведении иммуногистохимического анализа будет получена положительная реакция на С4d. Поэтому в случае АВО-несовместимой трансплан-

Таблица 3

Критерии начала терапии гуморального отторжения по Zuckermann

Необходимость терапии гуморального отторжения	Нет		Нет. Требуется дальнейшее наблюдение. При наличии дисфункции – поиск других возможных причин		Да		
	–	+	–	+	–	+	+
Дисфункция трансплантата	–	+	–	+	–	+	+
C4d	+	–	–	–	+	–	+
Донор-специфические анти-HLA-антитела	–	+	–	–	+	–	+

тации особое значение имеют данные световой микроскопии биоптата пересаженной почки: тубулит и/или тромботическая микроангиопатия – результат активации и повреждающего действия иммунной системы реципиента, в сочетании с фиксацией C4d в перитубулярных капиллярах с большей вероятностью говорит о развитии острого отторжения, чем изолированная фиксация C4d. Дисфункция трансплантата, морфологические изменения при световой микроскопии, фиксация C4d в стенках перитубулярных капилляров и присутствие в сыворотке донор-специфических анти-HLA-антител однозначно свидетельствуют о развитии эпизода острого гуморального отторжения и требуют незамедлительного начала соответствующей терапии.

На прошедшем в сентябре 2011 г. конгрессе Международного общества афереза профессор Zuckermann предложил алгоритм принятия решения о начале терапии гуморального отторжения пересаженного сердца. Даная схема может быть без изменений использована при трансплантации почки независимо от совместимости по ABO (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты первых ABO-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора с использованием иммуноадсорбции мы признаем обнадеживающими. Несмотря на интенсивную иммуносупрессивную терапию, благодаря адекватной антибактериальной и противовирусной профилактике нам удалось избежать инфекционных осложнений. Результаты операций полностью оправдывают идею иногруппной пересадки почки, которая в условиях дефицита донорских органов для многих пациентов может стать единственным доступным методом лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. и соавт. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. III сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (2). С. 6–20.

2. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А. и соавт. Опыт ABO-несовместимых трансплантаций печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (2). С. 21–28.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Луцевич О.Э. и соавт. Лапароскопическая мануально-ассистированная донорская нефрэктомия. Первый российский опыт // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2010 (3). С. 6–17.
4. Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. Роль предсуществующих и de novo антидонорских антител при трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2011 (1). С. 84–91.
5. Шаршаткин А.В. Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора. Дисс. докт. мед. наук. Москва. 2009.
6. Agishi T. et al. Comparative evaluation of immunoadsorption and double filtration plasmapheresis for removal of anti-A or -B antibody in ABO-incompatible kidney transplantation. Japanese Biosorb Research Group // Transplant Proc, 1992. Vol. 24 (2). P. 557–558.
7. Alexander J.W. et al. The late adverse effect of splenectomy on patient survival following cadaveric renal transplantation // Transplantation, 1984. Vol. 37 (5). P. 467–470.
8. Alexandre G.P. et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts // Transplant Proc, 1987. Vol. 19 (6). P. 4538–4542.
9. Beimler J., Zeier M. ABO-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation? // Nephrol Dial Transplant, 2007. Vol. 22 (1). P. 25–27.
10. Bensinger W.I. et al. Immunoabsorption for removal of A and B blood-group antibodies // N. Engl. J. Med., 1981. Vol. 304 (3). P. 160–2.
11. Higgins R. et al. Double filtration plasmapheresis in antibody-incompatible kidney transplantation // Ther Apher Dial, 2010. Vol. 14 (4). P. 392–399.
12. Ishida H. et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation // Transplantation, 2000. Vol. 70 (4). P. 681–685.
13. Johnson P., Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells // Semin Oncol, 2003. Vol. 30 (1 Suppl 2). P. 3–8.
14. Kaabak M.M. et al. ABO incompatible kidney transplantation with campath induction, in esot 2011. 2011: Glasgow.
15. Kawase T. et al. Short-term results in ABO-incompatible living related kidney transplantation // Transplant Proc, 2002. Vol. 34 (7). P. 2773.

16. *Oriol R.* Tissular expression of ABH and Lewis antigens in humans and animals: expected value of different animal models in the study of ABO-incompatible organ transplants // *Transplant Proc*, 1987. Vol. 19 (6). P. 4416–4420.
17. *Pei R. et al.* Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities // *Transplantation*, 2003. Vol. 75 (1). P. 43–49.
18. *Reff M.E. et al.* Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 // *Blood*, 1994. Vol. 83 (2). P. 435–445.
19. *Rydberg L.* ABO-incompatibility in solid organ transplantation // *Transfus Med*, 2001. Vol. 11 (4). P. 325–342.
20. *Sonnenday C.J. et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am J. Transplant*, 2004. Vol. 4 (8). P. 1315–1322.
21. *Starzl T.E. et al.* Splenectomy and Thymectomy in Human Renal Homotransplantation // *Proc Soc Exp Biol Med*, 1963. Vol. 113. P. 929–932.
22. *Stegall M.D., Dean P.G., Gloor J.M.* ABO-incompatible kidney transplantation // *Transplantation*, 2004. Vol. 78 (5). P. 635–640.
23. *Takahashi K. et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // *Am J. Transplant*, 2004. Vol. 4 (7). P. 1089–1096.
24. *Tanabe K.* Double-filtration plasmapheresis // *Transplantation*, 2007. Vol. 84 (12 Suppl). P. S30–2.
25. *Tyden G. et al.* ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am J. Transplant*, 2005. Vol. 5 (1). P. 145–148.
26. *Tyden G. et al.* The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // *Xenotransplantation*, 2006. Vol. 13 (2). P. 105–107.
27. *Warren D.S. et al.* Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive cross-match barriers // *Am J. Transplant.*, 2004. Vol. 4 (4). P. 561–568.

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д., Копылова Ю.В., Воронина И.В., Виноградова О.Ю.

ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

В статье представлен собственный опыт (2 клинических наблюдения) анестезиологического пособия и интенсивной терапии в раннем периоде после ретрансплантации сердца. Продемонстрировано, что преретрансплантационное клиническое состояние пациентов (особенно выраженность полиорганных расстройств) влияет на характер течения интра- и постоперационного периода, включая продолжительность анестезии, оперативного вмешательства, послеоперационной ИВЛ, а также на выраженность интра- и послеоперационной кровопотери и связанный с ней объем трансфузионной терапии, на риск развития инфекционных осложнений и мультиорганных расстройств, на потребность в заместительной почечной терапии и других методах интенсивной терапии.

Ключевые слова: ретрансплантация сердца, анестезиологическое пособие, интенсивная терапия.

ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE IN HEART RETRANSPLANTATION

Poptsov V.N., Spirina E.A., Voronina O.V., Uhrenkov S.G., Potapenko I.D., Kopylova Y.V., Voronina I.V., Vinogradova O.Y.

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

In this review we describe our own experience of anesthetic management and early intensive care of two patients after heart retransplantation. As shown in this article, preretransplant clinical condition (severity of organs dysfunction) influences on character of intra- and postoperative periods including duration of anesthesia, surgery, postoperative ventilation and ICU stay, intra- and postoperative bleeding, volume of blood product transfusion, infection complications, need in renal replacement therapy, selective LPS-adsorption and other therapeutic options.

Keywords: heart retransplantation, anesthetic management, intensive care.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы при реализации программы трансплантации сердца (ТС), и доведение одногодичной выживаемости реципиентов до 88–93%, необратимое нарушение насосной функции пересаженного сердца вследствие различных причин обуславливает необходимость повторной трансплантации (ретрансплантации) как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационных периодах [3]. По данным Научного регистра реципиентов

сердца (Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)) США, 5,3% реципиентов сердца нуждаются в повторной трансплантации, годовой объем которых составляет 2,9% от количества всех выполняемых ТС [5]. Накопленный немногочисленный, но успешный опыт выполнения нескольких повторных (до 4) ТС одним и тем же реципиентам создает предпосылки для совершенствования методических подходов к reТС и открывает перспективы для увеличения срока жизни реципиентов сердца [2].

Статья поступила в редакцию 24.08.11 г.

Контакты: Попцов Виталий Николаевич, д. м. н., зам. директора по реализации высокотехнологических программ.

Тел. 8 906 740 11 84, **e-mail:** poptsov_vit@mail.ru

Ретрансплантация сердца (реТС) относится к оперативным вмешательствам высокого операционного риска и характеризуется непредсказуемостью течения интра- и раннего послеоперационного периодов, что связано с возможностью развития разнообразных осложнений [10]. Выживаемость после реТС существенно уступает результативности первичной трансплантации и составляет, по данным отдельных авторов, 46,4% (1 год), 40,6% (5 лет), 32,5% (10 лет) [4].

Увеличение количества выполняемых ТС в Российской Федерации за последние несколько лет (только в ФГУ ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова за период 2008–2011 гг. выполнено 79 ТС) неминуемо приведет к необходимости выполнения реТС у определенной категории реципиентов сердца. Учитывая, что для отечественной трансплантологии тактика пре-, интра- и послеоперационного ведения реципиентов сердца, у которых потребовалось выполнение реТС, является малоизученной проблемой, то представление собственного опыта анестезиологического пособия и интенсивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде при двух реТС, выполненных в ФГУ ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова, представляет определенный научный и клинический интерес.

Так, реТС была выполнена 2 реципиентам (мужчины в возрасте 25 и 27 лет). Интервал между первичной и повторной трансплантацией составил 5,5 года и 4,5 месяца.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пациент Т., 25 лет. Предоперационный диагноз. Состояние после ОТТС (5,5 года). Предтрансплантационная легочная гипертензия 1А (классификации НИИТиИО). Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца. Состояние после стентирования ПМЖВ (2 стента). НК 2Б, ФК 4 по NYHA. Хронический гломерулонефрит (Ig-A-нефропатия). Индекс массы тела 28,6 кг/м². Неотложность выполнения реТС соответствовала 1А-статусу по UNOS. Длительность дооперационной кардиотонической терапии составила 26 суток (допамин 3–4 мкг/кг/мин). Основные предоперационные лабораторные показатели пациента представлены в табл. 1.

Выполнен дистанционный забор сердечного трансплантата (ишемия трансплантата 159 мин). Характеристика мультиорганного донора представлена в табл. 2.

Продолжительность анестезии составила 6 ч 15 мин, оперативного вмешательства – 4 ч, искусственного кровообращения (ИК) – 127 мин. Использовали схему сбалансированной многокомпонентной анестезии, включавшей применение пропофо-

Таблица 1

Предоперационные показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, кислотно-основного состояния и электролитного состава у обследованных реципиентов сердца

Показатель	Реципиент Т., 25 лет	Реципиент Л., 27 лет
Гемоглобин, г/л	110	77
Эритроциты, млн	4,5	3,83
Лейкоциты, тыс.	5,0	5,9
Палочкоядерные, %	6	10
Сегментоядерные, %	68	58
Лимфоциты, %	12	20
Тромбоциты, тыс.	180	236
Общий билирубин, мкмоль/л	14	13,4
АЛТ, ед./л	23	27
АСТ, ед./л	25	28
Мочевина, моль/л	12	4,9
креатинин, мкмоль/л	115	176
Общий белок, г/л	54,7	59
ПИ, %	92	66
АЧТВ, с	50	25
pHa	7,54	7,37
BEa ммоль/л	4,3	-8,5
Лактат, ммоль/л	0,9	2,1
K+, ммоль/л	2,7	5
Na+, ммоль/л	132	124

Таблица 2

Характеристика мультиорганного донора

Показатель	Для реципиента Т., 25 лет	Для реципиента Л., 27 лет
Возраст, лет	30	20
Пол	муж	муж
Вес донора, кг	80	87
Вес донора/ вес реципиента	0,81	1,50
Причина смерти мозга	ЗЧМТ	ЗЧМТ
Продолжительность ИВЛ, ч	26	23
Длительность атонической комы, ч	25	23
Допамин (перед началом кондиционирования), мкг/кг/мин	6	9
Допамин (в конце кондиционирования), мкг/кг/мин	2	2
Hb, г/л	9,3	9,6
Об. белок, г/д	67	70
Na+, ммоль/л	130	140
BNP, пг/мл	133	205
Тропонин, нг/мл	0,05	0,08

Примечание. ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма; BNP – предсердный натрийуретический пептид.

ла (809 мг), фентанила (1500 мкг), рокурония бромида (172 мг). Удовлетворительная начальная насосная функция сердечного трансплантата. Наибольшая за время операции кардиотоническая терапия составила: адреналин 100 нг/кг/мин, допамин 6 мкг/кг/мин (на момент окончания ИК). В конце операции для поддержания адекватной насосной функции сердечного трансплантата требовалось применение адреналина (45 нг/кг/мин) и допамина (6 мкг/кг/мин). Учитывая удовлетворительные показатели системной и легочной гемодинамики, функции сердечного трансплантата, легочного газообмена и в целом гомеостаза, через 48 мин после окончания оперативного вмешательства произведена активизация пациента и экстубация трахеи. Объем интра- и послеоперационной кровопотери составил 650 мл. Дальнейший послеоперационный период характеризовался плановым течением. Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ составила 2 суток.

Пациент Л., 27 лет. Предоперационный диагноз. Состояние после ОТС (4,5 мес). Состояние после применения обхода правого желудочка (1–3-и посттрансплантационные сутки). Дисфункция сердечного трансплантата. НК 3 ст., ФК 4 по NYHA. Индекс массы тела 16,1 кг/м². Хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ. Неотложность выполнения реТС соответствовала 1Б-статусу по UNOS. Длительность дооперационной кардиотонической терапии составила 38 суток (допамин 4–6,5 мкг/кг/мин). Дистанционный забор сердечного трансплантата (ишемия трансплантата 180 мин). Продолжительность анестезии составила 9 ч 40 мин, оперативного вмешательства – 6 ч, ИК – 180 мин. Использовали схему сблансированной многокомпонентной анестезии, включавшей применение пропофола (527 мг), фентанила (1600 мкг), рокурония бромида (172 мг). Течение предперфузионного периода характеризовалось выраженной сердечной недостаточностью, потребовавшей применения адреналина (100 нг/кг/мин), допамина (6 мкг/кг/мин), добутамина (10 мкг/кг/мин), а также преждевременного начала ИК. Удовлетворительная начальная насосная функция сердечного трансплантата. Постперфузионный период осложнился развитием массивной кровопотери (4000 мл), что потребовало существенной инфузионно-трансфузионной терапии (эритромаасса 1260 мл, свежезамороженная плазма 3930 мл) и послужило одной из причин развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) в раннем посттрансплантационном периоде. Продолжительность послеоперационной ИВЛ составила 6 суток. На 3-и п/о сутки выполнили пункционную трахеостомию. С целью коррекции СПОН применили постоянную вено-венозную гемофильтра-

цию (8 суток), 2 сеанса селективной липополисахаридной адсорбции (Алтеко® ЛПС адсорбер). Наибольшая за время наблюдения кардиотоническая терапия: адреналин 40 нг/кг/мин (1-е п/о сутки), допамин 10 мкг/кг/мин (1-е п/о сутки). Продолжительность послеоперационного лечения в ОРИТ составила 39 суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение количества ТС неминуемо влечет за собой необходимость выполнения повторных трансплантаций у определенных категорий реципиентов [7]. Накопленный зарубежный опыт демонстрирует, что показаниями для выполнения реТС являются ранняя или отдаленная необратимая тяжелая дисфункция сердечного трансплантата, развившаяся вследствие его иммунологического (острое, сверхострое отторжение) и неиммунологического поражения (первичная дисфункция; болезнь коронарных артерий пересаженного сердца с ишемией миокарда и застойной СН; хроническая дисфункция сердечного трансплантата с клиническими проявлениями прогрессирующей СН в отсутствие острого отторжения) [3]. По данным Jonson M.R. и соавт., наиболее частыми показаниями к реТС являлись: болезнь коронарных артерий (в 56% наблюдений), первичная (неспецифическая) дисфункция (18%), острое отторжение (9%), сверхострое отторжение (3%) [3].

Актуальным остается улучшение результатов реТС, что связано с более низкими показателями выживаемости реципиентов после повторной трансплантации по сравнению с первичной операцией [8]. Результативность реТС во многом определяется срочностью ее выполнения, тяжестью предоперационного состояния реципиента и развитием различных интра- и послеоперационных осложнений [9].

Выполнение реТС в ранние сроки после первичной трансплантации вследствие необратимой дисфункции сердечного трансплантата сопряжено с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода [3]. У данной категории пациентов выявлена наихудшая выживаемость (менее 30%) после реТС, что вызвано высокой частотой развития в послеоперационном периоде тяжелой полиорганной недостаточности и инфекционных осложнений [9]. Низкий уровень 1-месячной выживаемости (27%) позволил отдельным авторам сделать вывод о нецелесообразности выполнения реТС при развитии ранней необратимой дисфункции сердечного трансплантата [10].

Многие реципиенты, являющиеся кандидатами для реТС, могут нуждаться не только в кардиотонической терапии, но и применении различных методов вспомогательного кровообращения (ме-

ханического обхода одного или обоих желудочков) и/или оксигенации (ЭКМО), что может привести к осложненному течению периоперационного периода в связи с возможностью развития массивной кровопотери, острой почечно-печеночной дисфункции, инфекционных, неврологических и других осложнений. Учитывая высокий риск развития инфекционных осложнений, при развитии гемодинамически значимой дисфункции сердечного трансплантата отдельные авторы указывают на нецелесообразность применения различных методов вспомогательного кровообращения на фоне сохраняющейся иммуносупрессивной терапии [8]. Предлагается ведение данной категории реципиентов до реТС либо на фоне медикаментозной поддержки кровообращения с сохранением иммуносупрессивной терапии, либо имплантация искусственного сердца с отказом от ее применения до момента выполнения повторной трансплантации [8].

Торкара V.K. и соавт. на основании многолетнего опыта сформулировали противопоказания для выполнения реТС, к которым отнесли: первичную дисфункцию трансплантата (или первично нефункционирующий трансплантат); трудно поддающееся излечению острое отторжение, развившееся менее чем через 6 месяцев после первичной трансплантации; посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания; сохраняющуюся высокой легочную гипертензию (легочно-сосудистое сопротивление более 3 ед. Вуда, несмотря на применение легочных вазодилататоров); хроническую полиорганную дисфункцию (почечную, печеночную, дыхательную, нарушение системы гемостаза); отсутствие комплаентности пациента; атеросклеротическое поражение периферических или каротидных артерий [8]. Однако при правильном отборе и предоперационной подготовке реципиентов даже при первичной дисфункции сердечного трансплантата можно достигнуть удовлетворительных результатов выживаемости после повторной трансплантации сердца: 86,6% (1 год) и 71,4% (5 лет) [1].

Для успешного выполнения реТС необходимы своевременность принятия решения о повторной трансплантации и ее выполнение на фоне отсутствия значимых мультиорганных нарушений и инфекционных осложнений. На примере 2 представленных клинических наблюдений продемонстрировано, что реципиенты могут подойти к повторной трансплантации с разным клиническим состоянием, разной выраженностью полиорганных нарушений, различным риском развития инфекционных и других осложнений, что может предопределить характер течения периоперационного периода и результативность реТС.

Выбор тактики проведения анестезиологического пособия, интра- и послеоперационной интенсив-

ной терапии определяется тяжестью предоперационного состояния реципиентов, неотложностью и травматичностью повторного хирургического вмешательства, а также вероятностью развития синдрома полиорганной недостаточности, частота возникновения которого составляет 30% и более в раннем периоде после реТС [9].

В 1-м наблюдении (пациент Т., 25 лет) лучший предоперационный статус пациента и меньшая травматичность реТС (интраоперационная кровопотеря 650 мл), удовлетворительная начальная функция сердечного ретрансплантата создали предпосылки для ранней послеоперационной активизации (экстубация трахеи через 48 мин после окончания операции) и для непродолжительного (в течение 2 суток) послеоперационного лечения в условиях ОРИТ.

Предоперационное состояние реципиента (пациент Л., 27 лет) во втором клиническом наблюдении характеризовалось крайней выраженностью дисфункции сердечного трансплантата, неотложностью выполнения реТС и наличием диализ-зависимой ХПН. Травматичность повторного оперативного вмешательства, включавшая массивную интраоперационную кровопотерю (4000 мл) и трансфузионную терапию, повреждение и ушивание разрыва верхней полой вены с последующим формированием синдрома верхней полой вены, развитие синдрома полиорганной недостаточности обусловили напряженное и длительное лечение в условиях ОРИТ. Однако несмотря на отягощенность пре-, интра- и раннего послеоперационного периода, исход после реТС был благоприятным, что связываем с эффективностью предпринятых комплексных мер интенсивной терапии, направленных на коррекцию полиорганных расстройств, включавших применение постоянных и интермиттирующих методов заместительной почечной терапии, альбуминного диализа для коррекции острой печеночной дисфункции, селективной ЛПС-адсорбции для устранения клинико-лабораторных проявлений эндотоксемии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, течение раннего периода после повторной трансплантации сердца определяется тяжестью предтрансплантационного состояния реципиента, начальной функцией сердечного ретрансплантата, возможными интра- и послеоперационными осложнениями, а также эффективностью интенсивной терапии, направленной на профилактику и коррекцию полиорганных расстройств. Современные возможности кардиоанестезиологии и интенсивной терапии позволяют уменьшить риск развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений и сделать прогнозируемым результативность ретрансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atluri P., Hiesinger W., Gorman R. et al.* Cardiac retransplantation is an efficacious therapy for primary cardiac allograft failure // *J. Cardiothorac Surg.* 2008. Vol. 3. P. 26–29.
2. *Copeland H., Coelho-Anderson R., Mineburg N., McCarthy M.* Elective cardiac retransplantation: a viable option that can be repeated // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 141 (3). P. 822–827.
3. *Johnson M.R., Aaronsonson K.D., Canter C.E. et al.* Heart retransplantation // *Am J. transplant.* 2007. Vol. 7. P. 2075–2081.
4. *Yoda M., Tenderrich G., Zittermann A. et al.* Long-term survival after cardiac retransplantation // *Int. Heart J.* 2008. Vol. 49. P. 213–220.
5. *Magree J.C., Barr M.L., Basadonna G.P. et al.* Repeat organ transplantation in the United States, 1996–2005 // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7 (Part 2). P. 1424–1433.
6. *Robinson C.W., Arnaoutakis G.J., Allen J.G., George T.J., Conte J.V.* Allograft cardioectomy and biventricular assist device placement as a salvage maneuver in a heart transplant recipient // *J. Card. Surg.* 2011. Vol. 26 (1). P. 114–116.
7. *Tjank Y.S., Tenderich G., Hornik I. et al.* Cardiac retransplantation in adults: an evidence-based systemic review // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 56. P. 323–327.
8. *Topkara V.K., Dang N.C., John R. et al.* A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients // *J. Heart Lung. Transplant.* 2005. Vol. 24. P. 1745–1750.
9. *Tsao L., Uriel N., Leitz K. et al.* Higher rate of comorbidities after cardiac retransplantation contributes to decreased survival // *J. Heart Lung. Transplant.* 2009. Vol. 28 (10). P. 1072–1074.
10. *Vistarini N., Pelligrini C., Aiello M. et al.* Should we perform heart retransplantation in early graft failure? // *Transplant. Int.* 2010. Vol. 23 (1). P. 47–53.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОРТОТОПИЧЕСКУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СЕРДЦА

Островский Ю.П.¹, Рачок Л.В.¹, Гребенюк И.А.¹, Юдина О.А.², Курлянская Е.К.¹, Колядко М.Г.¹, Тихомиров В.С.¹, Дубовик Т.А.¹, Худницкая В.С.¹

¹ РНПЦ «Кардиология»

² УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», г. Минск

В статье представлен ретроспективный анализ инфекционных осложнений в структуре заболеваемости и смертности пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. Подробно освещается роль предрасполагающих к развитию инфекционных осложнений факторов. Исследование базируется на двухлетнем опыте трансплантации сердца в Республике Беларусь.

Ключевые слова: ортотопическая трансплантация сердца, инфекционные осложнения, «мост» к трансплантации сердца, аспергиллез.

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS UNDERGOING ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

Ostrovsky Y.P.¹, Ratiok L.V.¹, Hrabianiuk I.A.¹, Yudina O.A.², Kurlyanskaya E.K.¹, Kolyadko M.G.¹, Tihomirov V.S.¹, Dubovik T.A.¹, Khudnitskaya V.S.¹

¹ RSPC «Cardiology»

² KM «Urban clinical autopsy Office», Minsk

This article presents a retrospective analysis of infectious complications in the structure of morbidity and mortality of the patients underwent orthotopic heart transplantation. A significant role was assigned to the predisposing to infection factors. This study was based on the two years heart transplantation experience in the Republic of Belarus.

Key words: orthotopic heart transplantation, infectious complications, a «bridge» to heart transplantation, aspergillosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время достигнуты значительные результаты в изучении этиопатогенеза болезней системы кровообращения (БСК), усовершенствованы методы диагностики и лечения данной группы заболеваний. Однако распространенность БСК не только не снижается, но и продолжает ежегодно нарастать. Среди причин смертности в Республике Беларусь (РБ) БСК удерживают лидирующие позиции (54,1%), что является серьезной медико-социальной и финансовой проблемой [7].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является закономерным исходом БСК, приводящим к снижению качества жизни, инвалидизации трудоспособного населения и смерти. Согласно эпидеми-

ологическим данным, ХСН как осложнение большинства сердечно-сосудистых заболеваний встречается у 4% населения. Этот процент удваивается по декадам прожитых лет начиная с 60-летнего возраста [6]. Средняя выживаемость пациентов с момента возникновения клинического синдрома сердечной недостаточности (СН) составляет менее двух лет у мужчин и около трех лет у женщин [2]. Летальность в течение 1 года после установления диагноза СН достигает 20–50%. Особую проблему представляют пациенты с терминальной стадией ХСН, у которых смертность в течение года составляет более 50% [13].

Медикаментозная поддержка и альтернативные хирургические методы лечения способствуют улуч-

Статья поступила в редакцию 03.10.11 г.

Контакты: Гребенюк Ирина Анатольевна, 220047, г. Минск, ул. Герасименко, 22/1-109.

Тел. 8 (029) 573 00 54; городские: 207 37 26; 273 48 78, e-mail: dr.ira.larina@gmail.com

шению самочувствия и увеличивают продолжительность жизни таких больных, однако прогноз у пациентов с СН по-прежнему остается неблагоприятным. Для больных с терминальной стадией ХСН, невосприимчивых к вышеуказанным методам лечения, единственным выходом является трансплантация сердца.

Первая в РБ ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) состоялась на базе РНПЦ «Кардиология» 11 февраля 2009 года. В период с 11 февраля 2009 года по 30 марта 2011 года было успешно выполнено 43 подобных оперативных вмешательства. Однако успешно проведенная операция не сводит к нулю риск развития серьезных осложнений в послеоперационном периоде. Инфекционные осложнения (ИО) в течение первых 12 месяцев после операции занимают лидирующую позицию как основная причина смертности пациентов, перенесших трансплантацию сердца (ТС) [12]. Актуальность проблемы ИО после ТС определяется не только частотой и серьезностью прогноза, но и тем, что они имеют симптоматику, сходную с проявлениями криза отторжения при диаметрально противоположной лечебной тактике.

Целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ инфекционных осложнений и факторов, предрасполагающих к ним, у пациентов, которым была выполнена ОТС на базе РНПЦ «Кардиология» в период с 11 февраля 2009 по 23 февраля 2011 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ историй болезни 38 пациентов, прооперированных в период с 11 февраля 2009 по 23 февраля 2011 года в РНПЦ «Кардиология». Анализировались результаты исследования биоматериалов реципиентов: кровь, моча, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж, мазки с поверхности катетеров, устройств МПК, другие материалы при необходимости. Для выделения микроорганизмов использовались питательные среды фирмы «Pronadisa» (Испания). С целью выявления этиологического агента бактериемии использовали культивирование гемокультур в аппарате VactAlert фирмы «BioMérieux» (Франция). Идентификация выделенных бактерий проводилась с применением коммерческих тест-систем API фирмы «BioMérieux». Определение биологических свойств микробов (гемолизинпродукции, плазмокоагуляции) осуществляли общепринятыми методами. Метициллинрезистентность как маркер множественной резистентности грамположительных микробов к антибиотикам исследовали по чувствительности выделенных штаммов к оксациллину и цефокситину. Бета-лактамазную актив-

ность как показатель множественной резистентности грамотрицательных микробов к антибиотикам изучали по чувствительности выделенных штаммов к цефтазидиму (цефтазидим/клавулановая кислота). Определение антибиотикочувствительности бактерий осуществляли дискодиффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона в соответствии со стандартами CLSI (ранее NCCLS). Использовали диски фирмы «Becton Dickinson». Диагностическая панель состояла из 21–35 антибиотиков различных групп. Определение зон задержки роста осуществляли на приборе «Озирис» фирмы «Biogad» (Франция) с использованием экспертной системы программы, позволяющей учитывать минимальную ингибиторную концентрацию антибиотиков, природную резистентность и бета-лактамазную активность бактерий.

АНАЛИЗ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ РЕЦИПИЕНТ-СВЯЗАННЫХ ФАКТОРОВ

За анализируемый период времени в РНПЦ «Кардиология» было выполнено 38 ОТС. Количество мужчин в выборке составило 36 человек (94,74%), количество женщин – 2 (5,26%). Средний возраст реципиентов – $42,53 \pm 2,32$ года (21; 63). Все пациенты относились к III–IV функциональному классу (ФК) ХСН по NYHA (New York Heart Association – Functional Classification) и получали оптимизированную медикаментозную терапию согласно рекомендациям ACCF/АНА и национальным рекомендациям ВНОК по лечению ХСН [5]. По классификационному принципу UNOS (United Network for Organ Sharing) реципиенты были разделены на три статуса [10]: в IA-статусе находилось 23 человека, в IB – 8 и 7 пациентов во II статусе. Наиболее частой причиной терминальной сердечной недостаточности являлась дилатационная кардиомиопатия – ДКМП (63,1%), причем в двух случаях была верифицирована митохондриальная форма идиопатической ДКМП. Второе место разделили постмиокардитический кардиосклероз и ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – по 13,2% соответственно. Трое пациентов страдали врожденной патологией развития соединительной ткани (7,9%) и один – декомпенсированным ревматическим пороком сердца (2,6%). Сопутствующая патология у пациентов в исследуемой группе представлена ниже (табл. 1).

Обследование реципиентов перед ОТС проводилось согласно установленному клиническому протоколу трансплантации сердца в Республике Беларусь [4]. Все пациенты в предтрансплантационном периоде после проведенного комплекса диагностических исследований и оценки клинического статуса были разделены на три основные группы в зави-

Таблица 1

Предтрансплантационные сопутствующие заболевания у реципиентов

Сопутствующее заболевание	n	%
Хроническая гастродуоденопатия	30	78,95
Сахарный диабет II тип / симптоматический (СД)	29/20	76,32/52,63
Хронический пиелонефрит / МКБ	9/3	23,68/7,89
Тромбоэмболические осложнения	5	13,16
Хронический гепатит	5	13,16
Хронический холецистит / ЖКБ	4/2	10,53/5,26
Сложные нарушения сердечного ритма и проводимости	24	63,15
Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)	1	2,63
Хронический тонзиллит	1	2,63

симости от тактики ведения потенциальных реципиентов до момента ТС (рис. 1):

- «медикаментозный мост» к ТС – 27 пациентов;
- «хирургический мост» к ТС – 6 пациентов;
- «механический мост» к ТС – 5 пациентов.

В связи с рефрактерностью к проводимой медикаментозной терапии и наличием нестабильной гемодинамики двадцати семи пациентам из общей группы потребовалась внутривенная инфузия инотропных препаратов (добутамин, допамин, милринон, левосимендан), которая выступала в качестве «медикаментозного моста», позволяющего продлить жизнь реципиентов в ожидании донорского сердца. Длительность инотропной поддержки в среднем составила $16,5 \pm 4,8$ суток (4; 29). Она применялась в качестве «терапии сопровождения» весь период до ТС у 18 пациентов: у одного – до момента имплантации левожелудочкового обхода (LVAD), у остальных – до стабилизации гемодинамики.

Для предотвращения прогрессирования СН и нарастания дилатации камер сердца, а также с целью продления времени ожидания донорского органа шести пациентам (пяти с ДКМП, одному с ИКМП) по показаниям были выполнены паллиативные операции, которые явились «хирургическим мостом» к последующей ТС. Трём пациентам была выполнена аннулопластика (одному из них совместно с имплантацией экстракардиального сетчатого каркаса), двум – протезирование митрального клапана с сохранением подклапанных структур и пластика трехстворчатого клапана на опорных кольцах. У пациента с ИКМП аннулопластика была дополнена коронарным шунтированием (КШ). Показанием к КШ послужило наличие не менее 50% жизнеспособного миокарда с накоплением радиофармпрепарата (РФП) > 50% и прирост накопления РФП после стресс-добутаминовой пробы не менее чем на 10% при проведении скintiграфии миокарда [8]. Сред-

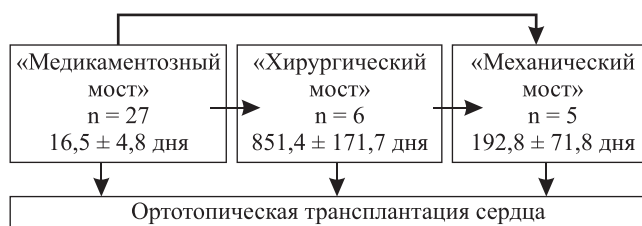


Рис. 1. Характеристика «мостов» к ОТС

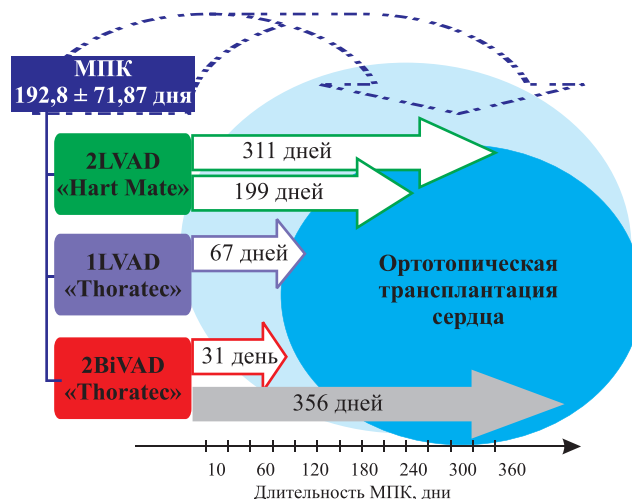


Рис. 2. Характеристика механического «моста» к ОТС

няя продолжительность «хирургического моста» составила $851,4 \pm 171,7$ дня (220; 1460).

В связи с нестабильной гемодинамикой, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, наличием глобальной гипоперфузии тканей и/или выраженной легочной гипертензии пяти пациентам (13,16%) были имплантированы устройства механической поддержки кровообращения (МПК) – «механический мост» к ТС (рис. 2). Все эти пациенты относились к IV ФК ХСН по NYHA. Одному больному была имплантирована система LVAD «Thoratec», двум – LVAD «Heart Mate», двум – BiVAD «Thoratec». Средняя продолжительность МПК до ТС составила $192,8 \pm 71,8$ дня (31; 356).

Принимая решение о применении МПК, мы учитывали высокий риск развития сопряженных с этим осложнений, таких как кровотечение, инфекция, тромбоэмболия и других. Однако МПК способствовала стабилизации состояния пациентов и восстановлению адекватной функции жизненно важных органов, что позволило потенциальным реципиентам дождаться оптимального донорского сердца. Необходимо подчеркнуть, что ликвидация явлений полиорганной недостаточности, учитывая агрессивность терапии в посттрансплантационном периоде, была столь же важна, как и наличие оптимального донора.

Всем реципиентам была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по классической би-

предсердной методике. Средняя длительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила $11,6 \pm 0,5$ дня.

Все пациенты после ТС получали трехкомпонентную иммуносупрессию: такролимус – 0,04 мг/кг 2 раза в день с концентрацией такролимуса в крови 10–15 нг/мл в течение первых 6 месяцев, затем уровень снижался до 8–10 нг/мл; микофенолата мофетил – 1000 мг 2 раза в сутки под контролем уровня лейкоцитов в периферической крови; преднизолон – начальная доза – 1 мг/кг в сутки в течение 2 месяцев с последующей редукцией по 2,5 мг в неделю до поддерживающей дозы 5 мг (возможна отмена препарата через 6 месяцев при отсутствии эпизодов отторжения).

Все пациенты в период нахождения на глюкокортикостероидной терапии получали «терапию сопровождения» противомикробными препаратами для профилактики развития токсоплазмоза (котримоксазол – по 480 мг 2 раза в сутки) и противовирусными (валганцикловир – 900 мг в сутки) препаратами. Данная терапия была направлена на профилактику пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии, риск развития которых максимален в первые несколько месяцев после трансплантации донорского органа, когда иммуносупрессивная терапия особенно агрессивна. Антибиотикопрофилактика также включала в себя терапию ванкомицином либо цефтазидимом, с последующей их отменой после удаления всех дренажей, получения отрицательных результатов посевов биоматериалов реципиента и отсутствия клиники активного инфекционного процесса бактериальной этиологии.

АНАЛИЗ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Из 38 реципиентов донорского сердца, пролеченных и наблюдаемых в кардиологическом отделении № 3 РНПЦ «Кардиология», у 20 (52,6%) за отчетный период были зарегистрированы инфекционные осложнения. Был проведен анализ результатов тестирования биологических сред на содержание микроорганизмов и их чувствительность к антибиотикам. Число биологических проб составило 576. Спектр микроорганизмов, выделенных из биологических сред реципиентов, представлен ниже в диаграмме (рис. 3).

Из мочи реципиентов чаще всего высеивались *Escherichia coli* (23,4%), *Enterococcus faecalis* (21,3%), *Klebsiella pneumoniae* (14,9%), *Enterobacter cloacae* (10,6%) и *Pseudomonas aeruginosa* (10,6%). Из мокроты в подавляющем большинстве случаев выделялся *Streptococcus viridans*, α -*haemolyticus* (31%), а также *Candida albicans* (18,9%), *Staphylococcus epidermidis* (13,79%), *Neisseria spiralis* (8,62%)

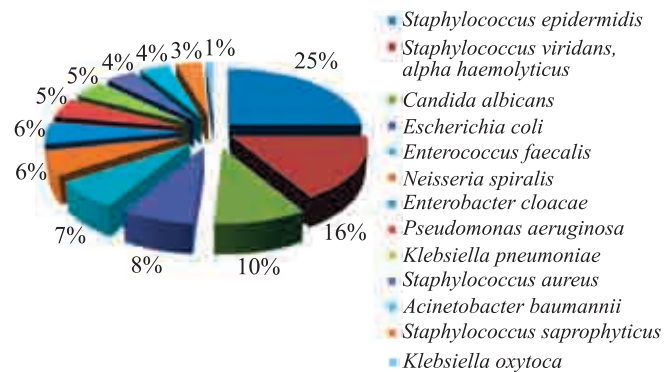


Рис. 3. Спектр микроорганизмов, выделенных из биологических сред пациентов в диагностически значимых титрах

и *Pseudomonas aeruginosa* (6,9%). Из ран были выделены *Staphylococcus aureus* (34%), *Enterobacter cloacae* (33%) и *Acinetobacter baumannii* (33%). Из носовой полости высеивался преимущественно эпидермальный стафилококк (75%), в семи случаях был выделен *Staphylococcus aureus* (12,5%), в четырех – *Staphylococcus saprophyticus* (7,14%).

В диагностически значимых титрах из зева реципиентов были получены *Streptococcus viridans*, α -*haemolyticus* (26%), *Candida albicans* (16%), *Staphylococcus epidermidis* (16%) и *Pseudomonas aeruginosa* (12%). Спектр микроорганизмов, выделенных из биологических сред реципиентов, представлен в диаграмме (см. рис. 3).

Первичным очагом локализации инфекции чаще всего была респираторная система (47,37%). В большинстве случаев (61,54%) пневмонии развивались в период до 6 месяцев после ТС (табл. 2). В раннем посттрансплантационном периоде внутригоспитальные пневмонии были диагностированы у четырех больных. У половины пациентов с нозокомиальной пневмонией из мокроты высеивались грамположительные кокки – *Streptococcus viridians*, α -*haemolyticus*. Совместно с гемолитическим стрептококком в одном случае высеивался *Staphylococcus epidermidis*, в другом – *Escherichia coli*. У 70% реципиентов донорского сердца, перенесших в посттрансплантационном периоде пневмонию, в анамнезе имели место тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

На втором месте по частоте встречаемости ИО расположились инфекции мочевыделительной системы (34,21%). Нозокомиальная бактериурия в большинстве случаев (50%) была ассоциирована с *Enterococcus faecalis*, причем наряду с энтерококком в диагностически значимых титрах из мочи была выделена *Klebsiella pneumoniae*. Вторым по частоте встречаемости этиологическим агентом инфекции МВС являлась *Escherichia coli* (20%). Также имели место инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*

Таблица 2

Спектр инфекционных осложнений у реципиентов донорского сердца

Инфекционное осложнение	Месяц после ОТС				Всего
	≤3	3–6	6–12	>12	
Пневмония	8	4	1	0	1
Инфекция мочевыделительной системы (МВС)	8	2	2	0	1
Сепсис	3	0	0	0	3
Раневая инфекция	3	0	0	0	3
Пиодермия	2	0	0	0	2
Онихомикоз	1	1	0	0	2
Опоясывающий лишай (Herpes zoster)	0	1	0	0	1
Гнойный синусит	0	0	1	0	1
Постинтубационный ларингит	1	0	0	0	1
n, %	26 (68%)	7 (20%)	4 (13%)	0 (0%)	38
N	38	35	30	17	

3
2

Примечание. n – количество пациентов, перенесших ТС, у которых развились ИО, и их процентное отношение к общему количеству пациентов (N) на данный период времени.

cloacae и *Streptococcus saprophyticus*. Фактором риска развития инфекции МВС могла выступать длительная катетеризация мочеиспускательного канала (в течение $3,5 \pm 4,8$ суток) с развитием посткатетерных уретритов и дальнейшим распространением инфекции по восходящему пути. У всех пациентов, имевших в анамнезе хронический пиелонефрит (23,68%), послеоперационный период сопровождался обострениями данного заболевания, а также имела место транзиторная бактериурия без признаков воспалительного процесса МВС.

В 100% случаев применения механического «моста» имело место инфицирование раны в области выхода питающего кабеля. Ведущей микрофлорой при развитии раневой инфекции являлись грамположительные высокорезистентные микроорганизмы. Из раневого отделяемого чаще всего высеивался *Staphylococcus aureus* (50%), в 32,5% случаев обладающий метициллинорезистентностью. Удельный вес энтерококков и *Acinetobacter baumannii* составил по 25% соответственно. В посттрансплантационном периоде у 60% больных, находившихся на МПК до ТС, имело место инфицирование стернотомной раны. Причем пациенты, находившиеся на бивентрикулярных обходах, имели более серьезные инфекционные раневые осложнения.

Как видно из вышеизложенного, бактериальные возбудители в подавляющем большинстве случаев (81,5%) были ответственны за инфекционные осложнения, развившиеся в период до 6 месяцев после ТС. Вирусные и грибковые инфекции весомо уступали по частоте бактериальным (18,4%). Исходная инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) у реципиентов составила 97,3%. Сероконверсия ЦМВ имела место у трех пациентов после ТС. В двух случаях в крови у реципиентов донорского сердца после ТС определялись IgM к вирусу

герпеса человека (ВГЧ) II типа (исходно только у одного из них определялся IgG к ВГЧ II). Клиническое проявление имела вирусная инфекция, вызванная Herpes zoster: случай был единичным и имел легкое течение.

Несмотря на то что бактериальная микрофлора преобладала как этиологический фактор большинства ИО после ТС, летальные исходы были ассоциированы с вирусной и грибковой инфекцией. Три пациента (7,89%) умерли в период до 3 месяцев после ОТС, один (2,63%) – до 6 месяцев. Годичная выживаемость реципиентов составила 89,5%. В 50% случаев причиной смерти послужила вирусная инфекция (H1N1swine), в 50% – инвазивный аспергиллез.

Принимая во внимание то, что инвазивный аспергиллез легких, по литературным данным, чаще диагностируют посмертно [1], мы посчитали необходимым отдельно остановиться на разборе клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Л., 24 года, житель г. Минска. Длительно страдал ДКМП (с 2005 г.). Впервые госпитализирован в РНПЦ «Кардиология» в 2006 г., когда была выполнена пластика митрального и трехстворчатого клапанов по Карпантье, имплантация экстракардиального сетчатого каркаса. В августе 2008 г. в связи с декомпенсацией состояния по жизненным показаниям была выполнена имплантация системы ViVAD «Thoratec». Длительность хирургического «моста» к ОТС составила 1095 дней, длительность механического «моста» – 356 дней. 13.10.2009 г. была выполнена ортотопическая ТС. Время ишемии донорского сердца составило 270 минут. Длительность операции – девять часов двадцать минут. В отделении карди-

охирургической реанимации находился 14 суток. Длительность ИВЛ – двое суток. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, пациент был выписан из стационара на 34-е сутки в относительно удовлетворительном состоянии. Амбулаторно была продолжена иммуносупрессивная, профилактическая противовирусная и антибактериальная терапия в суточных дозах: такролимус (програф) – 2 мг/сут, микофенолата мофетил (селлсепт) – по 2000 мг/сут, преднизолон – 40 мг/сут, валганцикловир – 900 мг/сут, котримоксазол – 960 мг/сут.

11.12.2009 г. пациента стали беспокоить боли в горле, отмечался подъем температуры тела до 37,5 градусов по Цельсию, через три дня присоединилась слабость и одышка. 15.12.2009 г. пациент был госпитализирован в РНПЦ «Кардиология». При объективном обследовании состояние пациента было оценено как тяжелое. Дыхание везикулярное, ослаблено в верхних отделах, больше справа, крепитация в средних отделах обоих легких, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. На рентгенограмме органов грудной клетки от 15.12.2009 г. в верхних и средних долях обоих легких визуализировалась массивная очаговая инфильтрация легочной ткани. В левой плевральной полости определялась свободная жидкость. Справа над диафрагмой отмечались плевральные наложения. Из мокроты высеивался *Streptococcus viridians, alpha-haemolyticus* 10⁷.

На рентгенограмме легких от 17.12.2009 г. с 2 сторон (справа в S4-5, S8-9 и слева S4-5) определялись округлые крупные инфильтративные фокусы с волнистым неровным контуром, в плевральной полости слева – выпот до среднего отрезка 5-го ребра (рис. 4). Больному был выставлен клинический диагноз «неинфекционная двусторонняя субтотальная плевропневмония, вероятно, аспергиллезного генеза. ДН II–III». С первого дня была начата антибиотикотерапия (дорипенем по 500 мг внутривенно каждые 8 часов и линезолид 600 мг внутривенно каждые 12 часов) и противогрибковая терапия (вориконазол в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов в 2 приема в качестве нагрузочной дозы, затем 4 мг/кг каждые 12 часов внутривенно). Выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки от 17.12.2009 г. было отсрочено в связи с резким ухудшением состояния пациента, нарастанием дыхательной недостаточности и переводом на искусственную вентиляцию легких. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, и на 12-е сутки пребывания в стационаре, через 16 дней после манифестации заболевания, наступил летальный исход.

На вскрытии диагноз основного заболевания подтвердился. При макроскопическом исследова-

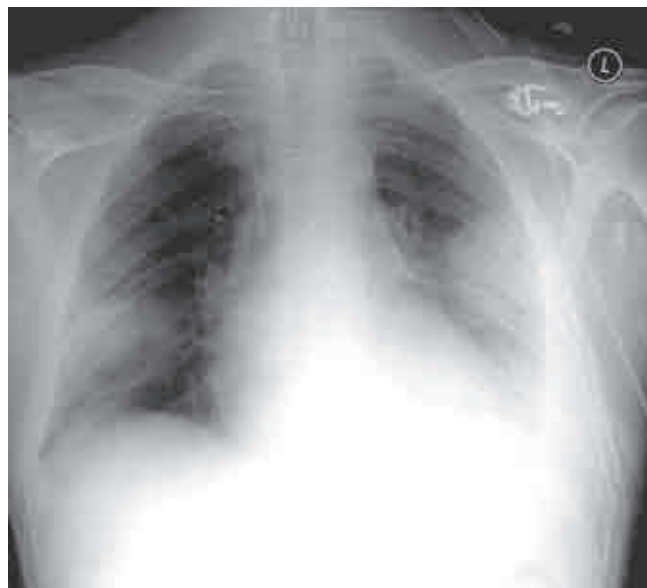


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Л. от 17.12.2009 г.

нии инвазивный аспергиллез был выявлен в обоих легких, донорском сердце, щитовидной железе, почках и головном мозге. Микроскопические изменения в описанных органах имели характерные черты диссеминированного аспергиллеза (рис. 5). В легких среди обширных сливающихся очагов продуктивно-гнойного воспаления с массивным некрозом выявлены типичные аспергильные друзы, формирующие «лучистые» структуры. Друзы ограничивались организуемой соединительной тканью с обилием новообразованных сосудов. В просвете некоторых сосудов имелись массивные скопления мицелия аспергилл, которые, прорастая, разрушали стенку сосудов. В других полях зрения – очаговые дистелектазы. Межальвеолярные перегородки полнокровны, разрушены, со сливающимися очагами кровоизлияний. Плевра утолщена, склерозирована, с массивными наложениями фибрина.

В миокарде трансплантированного сердца определялись скопления мицелия аспергилл с резко позитивным окрашиванием последних PAS-реактивом с формированием типичных друз и разрушением кардиомиоцитов. По периферии описанных очагов поражения – умеренная лимфо-плазмацитарная инфильтрация и выраженный неоваскулогенез.

Выявлен отек – набухание головного мозга с очаговыми периваскулярными кровоизлияниями – и наличие разновеликих сливающихся очагов некроза, среди которых встречаются обломки мицелия аспергилл.

В щитовидной железе – фиброз стромы, сливные очаги продуктивно-гнойного воспаления с обширным некрозом и обилием мицелия и спор аспергилл.

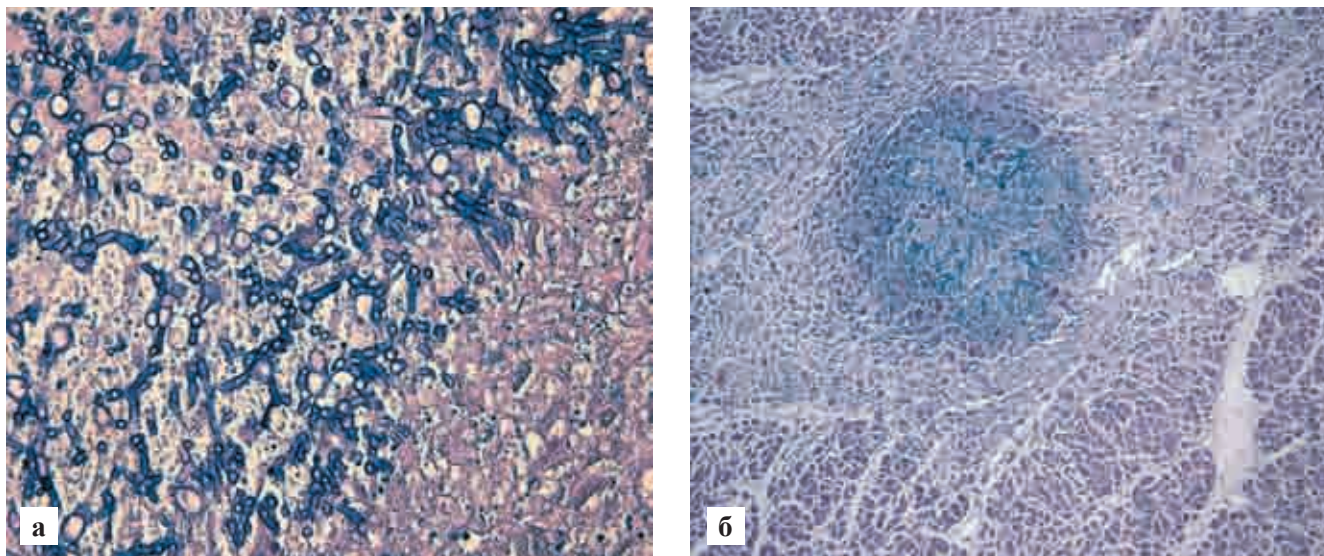


Рис. 5. Микроскопическая картина диссеминированного аспергиллеза: а – друзы аспергилл в лёгком, окраска Н&Е, ×400; б – поражение донорского сердца, окраска Н&Е, ×50

В корковом веществе почек – очаги продуктивно-воспалительного воспаления с обширным некрозом и кровоизлияниями, среди которых – обилие мицелия и спор аспергилл. По периферии – инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток.

По данным патологоанатомического заключения, смерть больного Л. наступила в послеоперационном периоде после ортотопической трансплантации сердца от диссеминированного аспергиллеза с мультиорганным поражением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из изложенного выше материала, инфекционные осложнения явились основной причиной заболеваемости и смертности в первые 6 месяцев после трансплантации сердца. Основываясь на полученных нами результатах и данных мировых исследований, предрасполагающие факторы высокого риска развития инфекционных осложнений у пациентов после ТС условно можно разделить на три группы (рис. 6):

- факторы, связанные со свойствами макроорганизма;
- факторы, связанные со свойствами микроорганизмов;
- факторы, связанные со спецификой терапии.

В течение первых шести месяцев после ТС инфекционные осложнения были обусловлены нозокомиальной бактериальной флорой, как и при любых других кардиохирургических вмешательствах. Оппортунистические болезнетворные микроорганизмы, которые почти никогда не вызывают инфекционные заболевания у здоровых людей с нормальным клеточным иммунитетом, были ответственны за большинство инфекций, развившихся в период

от 1 до 6 месяцев после трансплантации. Основные виды инфекционных осложнений включали инфекции респираторного тракта и мочевыделительной системы. Возбудителями фатальных ИО выступили вирус H1N1swine и грибы рода *Aspergillus*.

Агрессивная иммуносупрессивная терапия приводила к нарушению всех звеньев противoinфекционной резистентности и являлась основополагающим фактором, обуславливающим повышенную восприимчивость пациентов, перенесших ТС, к инфекционным агентам.

Предтрансплантационными реципиент-связанными факторами, предрасполагающими к развитию ИО после ТС, явились в первую очередь полиорганная недостаточность и тяжелые хронические заболевания.

У ряда пациентов при недостаточной эффективности медикаментозной терапии были применены хирургические и механические «мосты» к ТС, что позволило существенно продлить жизнь прооперированному больному, отсрочить неизбежное прогрессирование ХСН и в конечном итоге дождаться «оптимального» донорского сердца. Однако нарушение целостности физиологических барьеров (хирургическое вмешательство, наличие центрального венозного катетера, МПК, ИВЛ, катетеризация мочевого пузыря и другие) являлось независимым и значимым фактором риска развития ИО [9], что нашло свое подтверждение в более высокой частоте встречаемости инфекций в данной группе больных. Хирургические методы лечения, применяемые перед ТС, приводили к продлению сроков нахождения пациентов в стационаре, применению в предтрансплантационном периоде антибиотикотерапии, что само по себе являлось независимым фактором селекции и распространения полирезистентных микроорганизмов [11].



Рис. 6. Причины высокого риска развития инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ОТС

Инвазивный аспергиллез (ИА) является наиболее частой грибковой инфекцией у иммунокомпрометированных больных и характеризуется чрезвычайно высокой летальностью, которая, по литературным данным, составляет 50–100% [3]. ИА у реципиентов донорского сердца характеризуется мультифокальным поражением и прогрессирующим течением. Как правило, споры возбудителя попадают в организм с вдыхаемым воздухом, поэтому в большинстве случаев ИА сопровождается поражением легких. Гематогенная диссеминация и деструктивный рост грибов при прогрессировании заболевания приводят к поражению других органов и систем. Представленный нами клинический случай подтверждает факт сложности ранней диагностики ИА у больных после ТС. Вместе с тем полученные данные нацеливают специалистов на необходимость ранних диагностических мероприятий, прежде всего компьютерной томографии легких, фибробронхоскопии с микроскопическим и культуральным исследованием промывной жидкости бронхов, серологической диагностики ИА у иммунокомпрометированных больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Н.В., Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010. № 4.
2. Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко Е.В. и др. Клинико-инструментальные предикторы выживаемости больных с сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка // Лик. справа. 2003. № 7.
3. Климко Н.Н., Митрофанов В.С., Перекатова Т.Н. и др. Инвазивный аспергиллез у больных гемобластомами: описание шести случаев // Проблемы медицинской микологии. 1999. Т 1. № 1.
4. Клинический протокол трансплантации сердца // Приложение 2 к Приказу МЗ РБ 05.01.2010 № 6.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) / Под ред. Ф.Т. Агеева, Г.П. Арутюнова, В.Ю. Мареева и др. // Сердечная недостаточность. 2009. № 2.
6. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности» / Под ред. Е.С. Атрощенко, Е.К. Курлянковой и др. 2010.
7. Официальный статистический сборник МЗ РБ за 2009 год. 2010.
8. Ходарева Е.Н., Сергеенко В.Б. Радионуклидные методы исследования в оценке жизнеспособности миокарда при обратимой левожелудочковой дисфункции // Вестник рентгенологии и радиологии. 2001. № 2.
9. Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. и др. Современные медицинские технологии в профилактике нозокомиальной инвазивной инфекции в отделении интенсивной терапии // Болезни и антибиотики. 2009. № 1.
10. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2001. № 104. P. 2996–3007.
11. Gould I.M. Antibiotic resistance: the perfect storm. // International Journal of Antimicrobial Agents 34, S3 (2009). P. S2–S5.
12. Lauter C.B. Opportunistic infections // Heart and Lung. 1976. № 5. P. 601–606.
13. Malcolm J., Arnold O., Salim M.D., Yusuf M.D. et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 1284–1290.

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТЕЛ К I И II КЛАССУ HLA И MICA ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Пинчук А.В., Александрова И.В.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

Целью настоящего исследования явилось исследование встречаемости антител к HLA и MICA среди пациентов из листа ожидания на трансплантацию почки и их влияние на течение посттрансплантационного периода. Определение антител к I и II классу HLA и MICA проводили на платформе Luminex (xMAP-технология) с помощью наборов LABScreen фирмы ONE LAMBDA (США). Обследовано 156 пациентов из листа ожидания на трансплантацию почки. Выявлено наличие антител к HLA и MICA в сыворотке крови 31,4% пациентов. У пациентов, ожидающих повторную трансплантацию почки, увеличенное содержание антител к антигенам системы HLA отмечалось в 88,2% случаев, в 47% случаев встречалось сочетание антител к I, II классам и MICA. У пациентов, ожидающих первичную трансплантацию почки, антитела к HLA и MICA определялись в 23,7% случаев. Наличие предрасположенных антител к HLA и MICA оказывает существенное влияние на течение посттрансплантационного периода. У пациентов с наличием антител к HLA и MICA в 50% случаев наблюдается отсроченная функция трансплантата и замедленное восстановление азотовыделительной функции. Сеансы плазмафереза позволяют снизить концентрацию антител к HLA и MICA в среднем на 61,1%.

Ключевые слова: антитела к HLA, антитела к MICA, трансплантация почки, посттрансплантационный период, плазмаферез.

IMPORTANCE OF RESEARCH HLA ANTIBODIES CLASS I AND II, AND MICA ANTIBODIES IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Khubutia M.Sh., Borovkova N.V., Doronina N.V., Pinchuk A.V., Alexandrova I.V.

Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

The purpose of this study was to investigate the occurrence of HLA and MICA antibodies in patients from the waiting list for kidney transplantation and their influence on the course of post-transplant period. Determination of HLA antibodies class I and II, and MICA antibodies was performed on a platform of Luminex (xMAP-technology) using sets LABScreen ONE LAMBDA (U.S.). A total of 156 patients from the waiting list for kidney transplantation. Revealed the presence of HLA and MICA antibodies in the serum of 31.4% of patients. Re-grafted patients increased the content of antibodies to the antigens of HLA system was noted in 88.2% of cases, 47% met the combination of antibodies to the I, II classes and MICA. In patients awaiting first kidney transplantation, HLA and MICA antibodies were determined in 23.7% of cases. The presence of pretransplant HLA and MICA antibodies had a significant influence on the course of post-transplant period. Patients with the presence of HLA and MICA in 50% of cases delayed graft function. Sessions of plasmapheresis can reduce the concentration of HLA and MICA antibodies on average by 61.1%.

Key words: HLA antibodies, MICA antibodies, kidney transplantation, post-transplant period, plasmapheresis.

При трансплантации почки особое внимание уделяется пациентам, сенсibilизированным к антигенам системы HLA. Показано, что такие пациенты требуют более тщательного подбора донорских органов, а также применения активных мето-

дов десенсибилизации на этапах подготовки к операции и раннем послеоперационном периоде [1–3, 7]. По данным отечественных и зарубежных авторов, встречаемость антител к HLA у реципиентов из листа ожидания на трансплантацию почки состав-

Статья поступила в редакцию 04.07.11 г.

Контакты: Пинчук Алексей Валерьевич, к. м. н., зав. отделением пересадки почки и поджелудочной железы.

Тел. 8 903 960 78 53

ляет в среднем 30%. [5]. В настоящее время в ведущих медицинских центрах при постановке в лист ожидания определение уровня преобладающих HLA-антител является обязательным.

В последние годы в зарубежной литературе стали появляться сообщения о роли антител к MICA в развитии нарушения функции почечного аллотрансплантата. Это заставило разработчиков реагентов для определения антител к HLA включить дополнительно реактивы для скринингового определения антител к MICA. Гены MIC [4] (MHC class I-related chain A and B) были открыты в 1994 году. Они располагаются в области HLA-B-генов I класса на 6-й хромосоме. На настоящий момент открыто 7 локусов. Наиболее исследованы MICA и MICB гены, кодирующие гликопротеиды. Известно более 60 аллельных вариантов MICA и 25 – MICB. Белки, кодируемые генами MICA и MICB, обеспечивают стимуляцию естественных киллеров и Т-лимфоцитов. Эндотелиальные клетки, экспрессирующие на своей поверхности MICA, могут стать мишенью для развития как гуморального, так и клеточного иммунного ответа при отторжении трансплантата.

Целью настоящего исследования явился анализ встречаемости антител к HLA и MICA среди пациентов из «листа ожидания» на трансплантацию почки и их влияние на течение посттрансплантационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение антител к I и II классам HLA и MICA проводили на платформе Luminex (xMAP-технология) с помощью наборов LABScreen фирмы ONE LAMBDA (США). Тестируемые сыворотки инкубировали с LABScreen-микросферами, покрытыми очищенными HLA- и MICA-антигенами. Антитела к HLA и MICA, присутствующие в тестируемых сыворотках, связывались с антигенами на поверхности микросфер. Не связавшиеся компоненты удалялись путем трехкратной промывки буфером. Затем комплексы «антиген – антитело» метили при помощи античеловеческих антител, связанных с R-фикоэритрином. Детекцию света, излучаемого фикоэритрином от каждой микросферы проводили на приборе Luminex. Реактивность каждой сыворотки оценивали по интенсивности флуоресцентного сигнала от каждой микросферы, после коррекции неспецифического связывания по микросфере с негативным контролем. Результаты исследования выражали в условных единицах (у. е.). В норме содержание антител к антигенам HLA и MICA варьирует до 1,6 у. е.

С целью определения встречаемости антител к HLA и MICA обследованы сыворотки 156 пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации

почки. В зависимости от наличия трансплантации почки в анамнезе пациенты разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 139 пациентов, ожидающих первичную трансплантацию почки. 17 пациентов 2-й группы находились в «листе ожидания» на повторную трансплантацию почки. Для оценки влияния наличия преобладающих антител на течение посттрансплантационного периода обследовано 70 пациентов (40 мужчин и 30 женщин в возрасте от 28 до 63 лет), которым трансплантация почки выполнена в НИИ СП им Н.В. Склифосовского в период с октября 2009-го по ноябрь 2010 гг. В зависимости от наличия преобладающих антител выделены две группы: основная группа – пациенты, сенсibilизированные к антигенам системы HLA (24 пациентов); группа сравнения – пациенты, у которых преобладающие антитела не выявлены (46 пациентов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование антител к HLA проведено у 156 пациентов, ожидающих трансплантацию почки в НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского. Выявлено, что преобладающие антитела к HLA и MICA определялись в сыворотке крови 31,4% пациентов. При анализе данных также отмечено, что наиболее сенсibilизированными оказались пациенты, имеющие A (II) и AB (IV) группы крови: антитела к HLA и MICA у них были выявлены в 38,3 и 42,8% случаев соответственно (табл. 1).

Таблица 1
Выявляемость антител к HLA и MICA у пациентов из листа ожидания на трансплантацию почки в зависимости от группы крови

Группа крови	Всего обследовано пациентов	Выявлены антитела	
		У пациентов	%
0 (I)	56	13	23,2
A (II)	60	23	38,3
B (III)	33	10	30,3
AB (IV)	7	3	42,8
Итого	156	49	31,4

Известно, что сенсibilизация к системе HLA происходит вследствие переливания донорской крови, беременности, трансплантации органов и тканей. С целью выявить влияние трансплантации органов и тканей на наличие антител к системе HLA и MICA проведены дополнительные исследования. Всех пациентов из листа ожидания разделили на две группы в зависимости от наличия операции по трансплантации органов и тканей в анамнезе. 1-ю группу составили 139 пациентов, ожидающих первичную трансплантацию почки. Во 2-й группу

вошли 17 пациентов, ожидающих повторную трансплантацию. Среди пациентов 1-й и 2-й групп провели сравнительный анализ встречаемости различных вариантов антител к I и II классам HLA и MICA (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость различных вариантов антител к I и II классам HLA и MICA у пациентов, ожидающих первичную (1-я группа) или повторную (2-я группа) трансплантацию почки

Варианты выявления антител	1-я группа пациентов (n = 139)	2-я группа пациентов (n = 17)
К I классу	12 (8,6%)	0
Ко II классу	9 (6,5%)	1 (5,9%)
К MICA	2 (1,4%)	1 (5,9%)
К I и II классам	6 (4,3%)	5 (29,4%)
К I классу и MICA	1 (0,7%)	0
К I, II классам и MICA	3 (2,2%)	8 (47%)
Не выявлены антитела	106 (76,3%)	2 (11,8%)

Выявлено, что у пациентов 2-й группы, ожидающих повторную трансплантацию почки, в 88,2% случаев отмечалось увеличенное содержание антител к антигенам системы HLA. Чаще всего встречалось сочетание антител к I, II классам и MICA (47%), в 29,4% повышенными были антитела к I и II классам. У пациентов, ожидающих первичную трансплантацию почки (1-я группа), как правило, регистрировали антитела только к I классу (8,6%) или только ко II классу (6,5%). Частота встречаемости антител к HLA у пациентов 1-й группы составила 23,7%. Сочетание антител ко II классу HLA и MICA у пациентов 1-й и 2-й группы не выявлено.

С целью оценить влияние предсуществующих антител к HLA на течение посттрансплантационного периода проанализированы результаты лечения 70 пациентов после пересадки почки. У 24 пациентов (основная группа) при постановке в лист ожидания было зарегистрировано повышенное содержание антител к I, II классам антигенов системы HLA, к MICA (10,0 у. е. и более при норме до 1,6 у. е.). У пациентов группы сравнения (46 человек) концентрация антител к HLA не превышала показатели физиологической нормы. В посттрансплантационном периоде у пациентов группы сравнения первичная функция почечного трансплантата отмечалась в 80,4% случаев, тогда как в основной группе у пациентов с наличием предсуществующих антител к HLA и MICA лишь в 50% наблюдений (табл. 3). Также выявлено, что у пациентов с предсуществующими антителами к HLA и MICA наблюдается более медленное восстановление азотвыделительной функции трансплантата. Так, нормализация креатинина и мочевины в период до 21 суток

после трансплантации наблюдалась лишь у 65% пациентов основной группы против 77,5% пациентов группы сравнения. Отсутствие нормализации показателей азотистого обмена до выписки из стационара у пациентов основной группы составило 26,6%, среди пациентов группы сравнения всего 7,5%.

Таблица 3

Особенности течения послеоперационного периода обследуемых больных

Группы	Основная группа (HLA-антитела)	Группа сравнения (без HLA-антител)
Первичная функция трансплантата	12 (50%)	37 (80,4%)
Развитие острого криза отторжения	4 (16,7%)	6 (13%)

На частоту развития реакции отторжения, наличие предсуществующих донор-неспецифических антител к HLA заметного влияния не оказывало. Так, острый криз отторжения зарегистрирован у 4 пациентов из 24 (16,7%) больных основной группы и у 6 пациентов из 46 в группе сравнения (13%). Это может быть связано с применением поликлональных антител в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии и экстракорпоральных методов детоксикации у пациентов с предсуществующими антителами в послеоперационном периоде. Сверхострое отторжение, подтвержденное морфологически, диагностировано как в основной, так и в группе сравнения.

Таким образом, антитела к HLA и MICA определяются в сыворотке крови 31,4% пациентов из листа ожидания на трансплантацию почки, что соответствует данным литературы [5]. При этом у пациентов ожидающих повторную трансплантацию почки, повышенный титр антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости регистрируется в 88,2% случаев. Наиболее часто встречается сочетание увеличенного содержания антител к I, II классам HLA и MICA (47%). Наличие предсуществующих антител к HLA и MICA оказывает существенное влияние на течение посттрансплантационного периода. У пациентов с повышенным уровнем антител к главному комплексу гистосовместимости в 50% случаев наблюдается отсроченная функция трансплантата и замедленное восстановление азотвыделительной функции. Пациенты с антителами к HLA и MICA требуют более тщательного подбора донорских органов. Также, по данным литературы [1, 6], с целью улучшения результатов трансплантации почки необходимо проведение десенсибилизирующей терапии с применением плазмафереза.



Рис. 1. Динамика уровня антител к I классу HLA у больного Ч. ПА – процедура плазмафереза (то же на рис. 2)

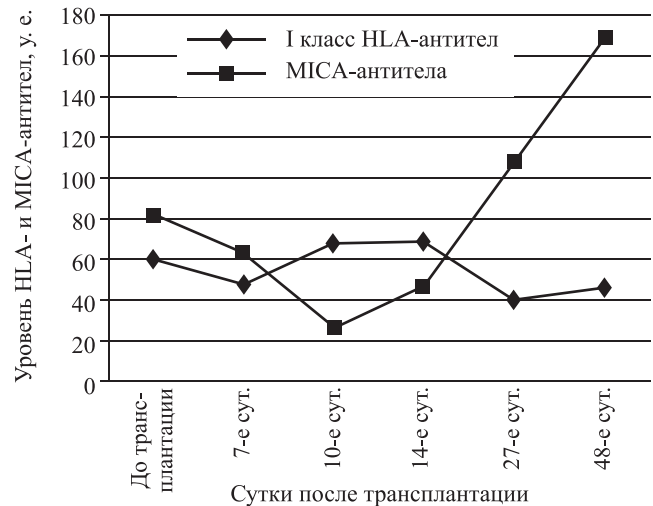


Рис. 2. Динамика уровня антител к I классу HLA и MICA у больного Р.

С целью оценить эффективность плазмафереза для удаления антител к HLA и MICA обследовано 8 пациентов, из них у 3 плазмаферез проводился в предтрансплантационном периоде и у 5 – после трансплантации почки. Плазмаферез пациентам проводили на аппарате «Prisma, комплект-TPE 2000» фирмы «Gambro-Hospal» Швеция. Для предотвращения экстракорпорального свертывания при проведении процедуры применяли непрерывное введение гепарина в дозе 30–50 ед/кг/ч. Объем удаленной плазмы за одну процедуру составил 0,6–0,8 объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Замещение осуществляли свежемороженой донорской плазмой на 80–100%, 5% раствором альбумина на 10% и кристаллоидными растворами на 10%. У всех обследованных пациентов после проведения сеансов плазмафереза отмечали снижение антител к HLA и MICA на $61,1 \pm 5,9\%$. Положительный эффект от процедуры сохранялся в течение 1–2 недель.

В качестве примера приведем динамику содержания HLA-антител у больного Ч., плазмаферез которому проведен перед и после операции по повторной трансплантации почки (рис. 1). При постановке в лист ожидания уровень HLA-антител соответствовал физиологической норме. На 2-е сутки посттрансплантационного периода отмечено незначительное увеличение концентрации антител к 1-му классу главного комплекса гистосовместимости (3,6 у. е.). На 3-и сутки концентрация HLA-антител нормализовалась, при этом у пациента функция трансплантата отсутствовала, отмечались признаки криза отторжения. На фоне острого гуморального отторжения произошел разрыв трансплантата, в связи с чем он был удален на 4-е сутки. После отмены иммуносупрессии к 7-м суткам посттрансплантационного периода и на 3-и сутки после удаления трансплантата отмечалось резкое увеличение уровня антител к HLA до 80,0 у. е. После 3 сеансов плаз-

мафереза концентрация антител к HLA снизилась до 46,0 у. е. Повторная трансплантация аллогенной трупной почки на 50-е сутки. На 2-е сутки отмечалось резкое увеличение антител к HLA до 73,0 у. е. Начиная со 2-х суток проведено 3 сеанса плазмафереза, в результате уровень антител к HLA уже к 7-м суткам снизился до 24,0 у. е. Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась первичная функция трансплантата, показатели азотистого обмена восстановились на 12-е сутки. Концентрация антител к HLA при выписке составила 14,0 у. е.

Больной Р., диагноз: хронический гломерулонефрит, состояние после аллотрансплантации трупной почки слева от 2002 г., хроническое отторжение трансплантата. Еще при постановке в «лист ожидания» у пациента отмечен высокий уровень антител (рис. 2): 61,4 у. е. к I классу, 112,0 у. е. ко II классу HLA и 82,6 у. е. к MICA. Со 2-х суток посттрансплантационного периода пациенту проводились сеансы плазмафереза, что способствовало снижению уровня HLA-антител к I классу и к MICA. У пациента отмечена первичная функция трансплантата, нормализация азотовыделительной функции к 16-м суткам. К 27-м суткам у пациента отмечено резкое увеличение титра антител к MICA (до 108 у. е.). На 35-е сутки после трансплантации в связи с нарастанием азотемии (креатинин 280 мкмоль/л, мочевина 18 ммоль/л) проведена пульс-терапия преднизолоном (1,875 г). Пациенту проведена конверсия с такролимуса на циклоспорин А в связи с высокой нефротоксичностью прографа, с селлсепта на майфортин, а далее – на азатиоприн в связи с тяжелыми кишечными осложнениями (выраженная неконтролируемая диарея). На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, функция нефротранспланта-

та нормализовалась. Диурез 2000–2500 мл/сут. Однако уровень антител к HLA и MICA оставался высоким, без тенденции к снижению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 31,4% реципиентов из «листа ожидания» на трансплантацию почки определяется повышенный уровень предсуществующих антител к HLA и MICA. Среди пациентов, ожидающих повторную трансплантацию, высокие концентрации антител к HLA и MICA отмечаются в 88,2% случаев. Эти пациенты требуют более тщательного подбора донорских органов, проведения предоперационной подготовки, включающей методы экстракорпоральной гемокоррекции. Наличие антител к HLA и MICA влияет на течение посттрансплантационного периода и выживаемость трансплантата, и этот вопрос требует дальнейшего всестороннего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akalin E., Dinavahi R., Friedlander R. et al. Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. №. 4. P. 1160–1167.
2. Rebellato L.M. et al. Clinical and anti-HLA antibody profile of nine renal transplant recipients with failed grafts: donor specific and non-donor-specific antibody development // Clinical transplants. 2006. P. 241–254.
3. Mizutani K., Shibata L., Ozawa M. et al. Detection of HLA and MICA antibodies before kidney graft failure / Clinical transplants. 2006. P. 255–264.
4. Morales-Buenrostro L.-E., Rodriguez-Romo R., de Leo C. et al. HLA and MICA antibodies: further evidence of their impact on graft loss two years after their detection // Clinical transplants. 2006. P. 207–218.
5. Lachmann N. Donor-specific HLA antibodies in chronic renal allograft rejection: a prospective trial with a four-year follow-up / N. Lachmann, P.I. Terasaki, C. Schone-mann // Clinical transplants. 2006. P. 171–200.
6. Lefaucheur C., Loupy A., Hill G.S. et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation // Journal of American Society of Nephrology. 2010. Vol. 21. №. 8. P. 1398–1406.
7. Terasaki P.I., Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: A Prospective Trial // American Journal of Transplantation. 2004. Vol. 4. №. 3. P. 438–443.

УРОВЕНЬ sCD30 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э.,
Цирульникова И.Е., Бугров А.В., Андрианова А.А., Готье С.В.

ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Растворимая форма CD30 (sCD30) является маркером активации Т-лимфоцитов, а измерение его уровня в плазме крови используется для мониторинга острого отторжения после трансплантации сердца, легкого и почки. Изучено содержание sCD30 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 sCD30 у детей до трансплантации ($84,9 \pm 43,8$ нг/мл) был значительно выше, чем у доноров и здоровых детей ($26,4 \pm 12,0$ и $32,6 \pm 6,9$ нг/мл соответственно, $p < 0,01$). Уровень sCD30 в плазме крови реципиентов с клиническими и биохимическими признаками дисфункции трансплантата, развившейся на 28–32-е сутки после трансплантации ($108,9 \pm 17,7$ нг/мл), был выше, чем у реципиентов без осложнений ($40,2 \pm 5,3$ нг/мл, $p < 0,01$). У всех реципиентов с дисфункцией трансплантата повышение уровня sCD30 обнаружено за 2–5 дней до появления роста активности ферментов печени. Измерение концентрации sCD30 у реципиентов печени целесообразно для мониторинга течения посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: sCD30, трансплантация печени.

PLASMA LEVEL OF SOLUBLE CD30 IN PEDIATRIC LIVING-DONOR LIVER TRANSPLANT PATIENT

Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Olefirenko G.A., Pishchulina M.E.,
Tsirulnikova I.E., Bugrov A.V., Andrianova A.A., Gautier S.V.

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

Soluble CD30 (sCD30) is a marker of T-lymphocytes activation and is used for monitoring rejection in patients after heart, lung and renal transplantation. The aim of the study was to evaluate plasma levels of sCD30 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 level of sCD30 ($84,9 \pm 43,8$ ng/ml) was significantly higher than in healthy donors and healthy children (26.4 ± 12.0 and 32.6 ± 6.9 ng/ml, resp., $p < 0.01$). After LDLT plasma level of sCD30 was higher in children, who had graft dysfunction at days 28–32 (108.9 ± 17.7 ng/ml) after LDLT than in children who had no graft dysfunction (40.2 ± 5.3 ng/ml, $p < 0.01$). In patients with graft dysfunction elevation of sCD30 concentration was observed before 2–5 days increasing of liver enzyme activity. The measurement of sCD30 concentration may be useful for monitoring of the postoperative course.

Key word: sCD30, liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 14.10.11 г.

Контакты: Олефиренко Галина Александровна, главный научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии, д. м. н.

Тел. 8 916 108 27 15 (моб.), 8 (499) 190 53 41 (сл.), e-mail: transplant2009@mail.ru

В настоящее время многочисленные исследования в клинической трансплантологии посвящены изучению возможности использования биохимических и иммунологических маркеров для неинвазивного контроля за течением посттрансплантационного периода. Одним из наиболее важных направлений является анализ маркеров активации иммунной системы, способных служить предикторами и индикаторами отторжения, инфекции и других послеоперационных осложнений. К числу таких биомаркеров относят неоптерин, CD154, растворимую форму CD30 (sCD30) и др. [3, 4].

CD30 представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся преимущественно на поверхности Т-лимфоцитов человека (CD4+ и CD8+), CD45RO(+) Т-клетках памяти, секретирующих цитокины, характерные для иммунного ответа по Th2-типу. Растворимая форма CD30 образуется после активации Т-клеток [10].

Установлено, что измерение концентрации sCD30 в плазме крови реципиентов может быть использовано для раннего выявления отторжения почки, легкого, сердца, оценки риска развития посттрансплантационной инфекции, а также коррекции иммуносупрессивной терапии [1, 15, 16, 20]. У реципиентов почки уровень sCD30 коррелирует со степенью выраженности морфологических признаков отторжения трансплантата [11].

Цель данного исследования – определить диагностическое значение sCD30 в отношении оценки течения раннего посттрансплантационного периода после трансплантации печени детям раннего возраста с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 ребенка в возрасте от 6 до 28 (17 ± 11) месяцев, 33 мальчика и 39 девочек. Основными заболеваниями, которые привели к циррозу печени, были атрезия желчевыводящих путей – 50 пациентов, болезнь Байлера – 9, синдром Алажиля – 7, болезнь Кароли – 6 детей. Всем пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. После трансплантации пациентам назначалась двух-трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия, включающая такролимус или циклоспорин А.

В группу сравнения вошли 15 детей, 13 мальчиков и 2 девочки, в возрасте от 3 до 21 (9,9 ± 5,7) месяца, у которых не было признаков заболеваний печени и инфекционно-воспалительных заболеваний. Все дети проходили плановое диспансерное обследование после перенесенного дисбактериоза. Также было обследовано 38 родственных доноров фраг-

мента печени (22 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 18 до 56 (37 ± 19) лет.

В качестве материала для исследования была использована плазма крови, которую получали до трансплантации на 5–7-е, 12–15-е и 21–24-е, 24–32-е сутки, а также спустя 1 год после трансплантации фрагмента печени.

Плановое клинико-лабораторное обследование включало общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение активности ферментов печени, анализ коагулограммы, измерение концентрации такролимуса и циклоспорина, вирусологическое и бактериологическое исследования. Помимо рутинных биохимических исследований, в плазме крови пациентов с помощью иммуноферментного метода измеряли концентрацию sCD30 («BenderMedSystems», Австрия), неоптерина и гепсидина («IBL», Германия). Анализ концентрации С-реактивного белка проводили методом иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате («Orion», Финляндия).

Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по t-критерию Стьюдента (для признаков с нормальным распределением). Для оценки связи количественных и качественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с циррозом, развившимся вследствие врожденных и наследственных заболеваний печени и желчевыводящих путей, средний уровень sCD30 до трансплантации печени составил 84,9 ± 43,8 нг/мл и был достоверно выше, чем у доноров фрагмента печени (26,4 ± 12,0 нг/мл) и детей, вошедших в группу сравнения (32,6 ± 6,9 нг/мл) (рис. 1). У 67% включенных в исследование детей содержание sCD30 было выше 66,7 нг/мл, что принято за верхнюю границу референтных значений для взрослых, тогда как ни у одного из здоровых взрослых – родственных доноров печени – или детей группы сравнения уровень sCD30 не превысил этого значения. Концентрация sCD30 не зависела от возраста пациентов ($r = 0,19$, $p < 0,05$), а средний уровень sCD30 достоверно не отличался у мальчиков и девочек (85,6 ± 40,2 и 84,4 ± 47,50 нг/мл, соответственно, $p > 0,05$). Не было выявлено корреляции уровня sCD30 с уровнями общего билирубина и креатинина, активностью ферментов печени: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы

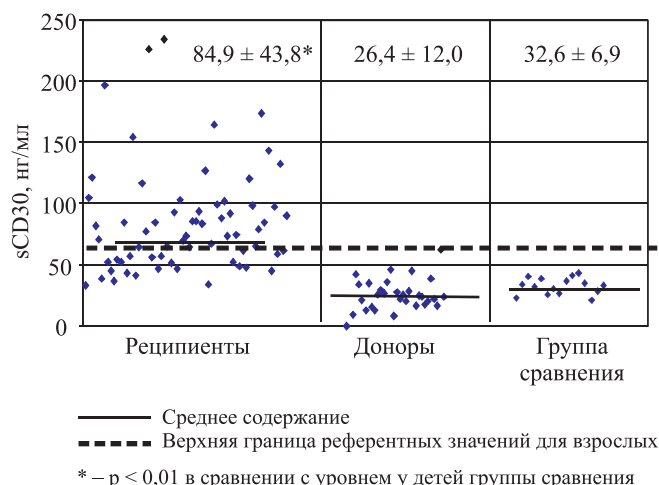


Рис. 1. Уровни sCD30 до трансплантации у детей, страдающих врожденными и наследственными заболеваниями гепато-билиарной системы, и здоровых лиц

(ГГТ), а также концентрацией С-реактивного белка и гепсидина, с уровнем неоптерина обнаружена слабая положительная корреляция ($r = 0,44$, $p = 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ уровня sCD30 в плазме крови детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени с другими биохимическими параметрами

Параметры	Коэффициент корреляции, r	Достоверность, p
Общий билирубин, мкмоль/л	0,03	0,091
Креатинин, ммоль/л	0,1	0,089
АЛТ, ед/л	0,18	0,087
АСТ, ед/л	0,15	0,086
ГГТ, ед/л	0,12	0,092
ЩФ, ед/л	0,15	0,154
СРБ, мг/л	0,17	0,085
Гепсидин, нг/мл	0,09	0,085
Неоптерин	0,44	0,05

После трансплантации печени уровень sCD30 постепенно снижается, и к 21-му дню его среднее содержание в плазме крови реципиентов ($64,3 \pm 29,0$ нг/мл) достоверно ниже, чем до операции ($84,9 \pm 43,8$ нг/мл, $p < 0,01$). У доноров в течение первого месяца после резекции доли печени изменения содержания sCD30 незначительны (рис. 2).

У 16 из включенных в исследование реципиентов печени на 26–32-е сутки после операции была диагностирована дисфункция трансплантата, биохимическими признаками которой было повышение активности ферментов печени, которая была купирована после коррекции иммуносупрессивной терапии. До трансплантации среднее содержание sCD30 в плазме крови детей с врожденными и наследствен-



Рис. 2. Динамика уровня sCD30 в плазме крови реципиентов после трансплантации печени

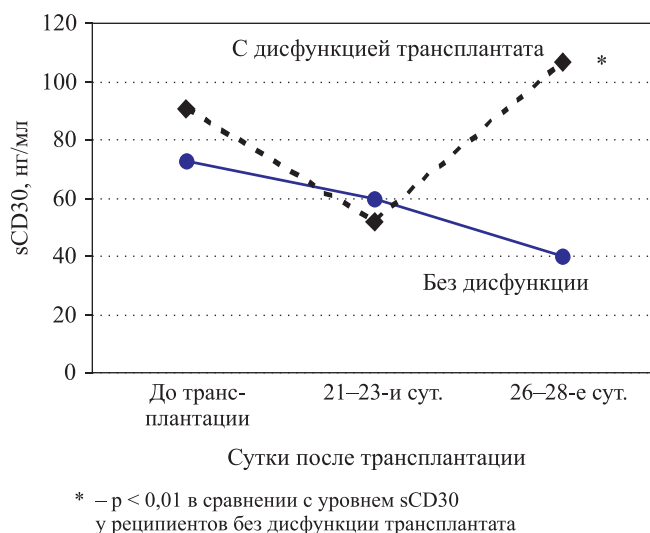


Рис. 3. Динамика уровня sCD30 в плазме крови детей с различным течением посттрансплантационного периода

ными заболеваниями печени не различалось у пациентов с развитием дисфункции трансплантата в послеоперационном периоде и без таковой: $88,4 \pm 23,7$ и $79,9 \pm 21,9$ нг/мл соответственно. После трансплантации динамика уровня sCD30 у реципиентов с дисфункцией трансплантата отличалась от таковой у остальных реципиентов. Среднее содержание sCD30 у всех реципиентов постепенно снижалось, тогда как в группе реципиентов с дисфункцией трансплантата к концу первого месяца происходило значительное повышение уровня sCD30 (рис. 3).

У всех реципиентов с дисфункцией трансплантата повышение уровня sCD30 обнаружено за 2–5 дней до того, как было выявлено повышение активности ферментов печени.

Ниже приводятся выписки из историй болезни реципиентов печени с различным течением послеоперационного периода. В первом случае у ребенка в течение первого месяца после трансплантации фрагмента печени не было выявлено признаков дисфункции трансплантата и инфекционных осложнений.

Ребенок Ч., 5 мес. Диагноз при поступлении: цирроз печени в исходе атрезии желчевыводящих путей, синдром портальной гипертензии (гепато-спленомегалия), холестаза, печеночно-клеточная недостаточность. Состояние после операции по Касаи.

Анамнез: ребенок от 2-й беременности, 2 родов. Беременность протекала с токсикозом в первом триместре, роды в срок. Вес при рождении 3300 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 9–9 баллов. Выписан с физиологической желтухой под наблюдение педиатра. В возрасте 2,5 мес. диагностирована атрезия желчевыводящих путей. В 4 мес. проведена операция по Касаи без положительного эффекта. Состояние ребенка ухудшалось, нарастала желтуха, увеличивался объем живота. Госпитализирован в ФГУ ФНЦТИО по программе трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора. Донор – тетья. Cross-match отрицательный, по HLA-системе совпадение по 3 антигенам.

При поступлении (по данным УЗИ и КТ органов брюшной полости): гепато-, спленомегалия, признаки портальной гипертензии, асцит. По результатам биохимического анализа крови – признаки холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. В пятимесячном возрасте выполнена ортотопическая родственная трансплантация левого латерального сектора печени. Послеоперационное течение без осложнений.

Результаты биохимического анализа крови

Параметры \ Период	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л	ЩФ, ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	sCD30, нг/мл
До операции	169	335	536	2177	336,9	88,1
7-е сутки п/о	255	154	128,8	517	35,7	92,3
14-е сутки п/о	86,5	42,4	110,9	366	17,3	67,2
21-е сутки п/о	47,2	32	79,7	308	17,1	34,5

В приведенном примере у ребенка наблюдалась постепенная нормализация биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени. Концентрация sCD30 постепенно снижалась, достигая к 21-м суткам значения, характерного для детей группы сравнения. Подобные результаты наблюдались у всех реципиентов фрагмента

печени с неосложненным течением послеоперационного периода.

Далее представлена выписка из истории болезни реципиента фрагмента печени с дисфункцией трансплантата, развившейся на 26-е сутки.

Реципиент А., 14 мес. Диагноз: цирроз печени в исходе атрезии желчевыводящих путей, синдром портальной гипертензии (гепато-, спленомегалия), холестаза, печеночно-клеточная недостаточность.

Анамнез: 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. Дополнительно получал гормональную терапию. В возрасте 11 мес. госпитализирован в ФГУ ФНЦТИО по программе трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора.

При поступлении: гепато-, спленомегалия, признаки портальной гипертензии, асцит. По результатам биохимического исследования крови признаки холестаза, печеночно-клеточной недостаточности. Донор – отец. Cross-match отрицательный, по HLA-системе совпадение по 3 антигенам.

В возрасте 14 месяцев ребенку выполнена ортотопическая родственная трансплантация левого латерального сектора печени. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием рецидивирующего кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на 2-е сутки после трансплантации. На 26-е сутки диагностирована дисфункция трансплантата на фоне дефицита иммуносупрессии, в связи с чем была проведена коррекция иммуносупрессивной терапии.

Результаты биохимического анализа крови

Параметры \ Период	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л	ЩФ, ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	sCD30, нг/мл
До операции	24,9	72	101,4	754	775	47,9
7-е сутки п/о	33,9	21	66	364	332,6	88,1
14-е сутки п/о	8,9	16,9	25,6	335	56,7	64,3
21-е сутки п/о	28,1	87,1	47,7	544	59,6	99,5

В описанном примере у ребенка после постепенного снижения активности ферментов печени и уровня sCD30 на 21-е сутки после операции зафиксировано повышение концентрации sCD30. На 26-е сутки после трансплантации у этого реципиента обнаружено повышение активности ферментов печени, свидетельствующее о дисфункции трансплантата.

Сходная динамика sCD30 выявлена и у других реципиентов с дисфункцией трансплантата.

Повышение уровня sCD30 служит показателем активации Т-лимфоцитов и описано при заболеваниях, связанных с активацией иммунной системы: системных ревматических, вирусных и некоторых опухолях. Доказано, что уровень sCD30 в сыворотке крови коррелирует с клинической фазой заболевания и отражает активность процесса [7, 8]. У обследованных нами детей с врожденными и наследственными заболеваниями желчевыводящих путей среднее содержание sCD30 было выше, чем у доноров печени и здоровых детей.

Растворимую форму CD30 предложено использовать в качестве маркера отторжения у реципиентов почки, легкого, сердца [1, 2, 12]. Результаты исследований у пациентов до и после пересадки печени неоднозначны. Так, Faberga E. и соавт., Kim K.N. и соавт. показали, что измерение уровня sCD30 может быть полезным для ранней диагностики острого отторжения пересаженной печени, поскольку повышение уровня растворимой формы CD30 у пациентов в раннем периоде после трансплантации печени связано с развитием эпизодов отторжения трансплантата [11, 13]. Truong и соавт. измеряли уровень sCD30 у реципиентов печени. Было обнаружено, что в группе реципиентов, у которых развилось острое отторжение в течение первого месяца после трансплантации, уровень sCD30 на 7-е сутки после трансплантации повышен в сравнении с уровнем до операции, а также в сравнении с реципиентами с нормальной функцией трансплантата (20). Однако другие исследователи, изучавшие возможность использования sCD30 в качестве предиктора отторжения пересаженной печени, не обнаружили его связи с отторжением трансплантата [14].

В нашем исследовании у реципиентов фрагмента печени в течение первого месяца после операции при развитии дисфункции трансплантата содержание sCD30 было достоверно выше, чем у детей с неосложненным течением послеоперационного периода. Полученные данные указывают на участие иммунных механизмов в развитии наблюдаемой у реципиентов дисфункции трансплантата, диагностированной на основании биохимических признаков. Диагностическая чувствительность повышенного уровня sCD30 (>60,5 нг/мл) у реципиентов с дисфункцией трансплантата составила 88%, диагностическая специфичность – 73%. Более того, у обследованных нами реципиентов повышение уровня указанного маркера было зафиксировано за 2–5 дней до изменений активности ферментов печени, что может иметь важное прогностическое значение.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующие заключения.

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей содержание sCD30 в плазме крови выше, чем у здоровых детей того же возраста и здоровых взрослых.

Динамика уровня sCD30 различается у реципиентов с различным течением посттрансплантационного периода. У реципиентов с неосложненным течением уровень sCD30 достоверно снижается к концу первого месяца после трансплантации. У реципиентов с дисфункцией трансплантата концентрация sCD30 в плазме крови достоверно выше, чем у реципиентов без осложнений. Повышение уровня sCD30 в плазме крови реципиентов печени происходит за 2–5 дней до повышения активности ферментов печени.

Измерение концентрации sCD30 у реципиентов после трансплантации печени может быть полезным для наблюдения за течением послеоперационного периода и прогнозирования развития дисфункции трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арзуманов С.В., Ватазин А.В., Москалец О.В. и соавт. Иммунологический мониторинг и роль sCD30 в диагностике острого отторжения трансплантированной почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008. 4 (42). С. 11–14.
2. Бугров А.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я. и соавт. Роль растворимого CD30 (sCD30) при трансплантации сердца // Материалы III Конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». Москва. 2009. С. 136–137.
3. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени // М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 296 с
4. 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.
5. Шевченко О.П., Орлова О.В., Бугров А.В., Долгов В.В. Уровень растворимого CD30 (sCD30) в плазме крови больных сердечной недостаточностью связан с отдаленным прогнозом после трансплантации сердца (ТС) // Вестник трансплантологии и искусственных органов: Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. 2008. С. 34–35.
6. Ayed K., Abdallah T.B., Bardi R. Plasma levels of soluble CD30 in kidney graft recipients as predictors of acute allograft rejection // Transplant Proc. 2006. Vol. 38. P. 2300–2302.
7. Bharat A., Narayanan K., Golocheikine A. et al. Elevated soluble CD30 characterizes patients with hepatitis C virus-induced liver allograft cirrhosis // Transplantation. 2007. Vol. 84 (12). P. 1704–1707.
8. Castillo F.M., Romero T.A., Estevez J. Concentrations of Cytokines, Soluble Interleukin-2 Receptor, and Soluble CD30 in Sera of Patients with Hepatitis B Virus Infection during Acute and Convalescent Phases // Clinical

- and diagnostic laboratory immunology. 2002. P. 1372–1375.
9. *Cinti P., Pretagostini R., Arpino A. et al.* Evaluation of pretransplant immunologic status in kidney-transplant recipients by panel reactive antibody and soluble CD30 determinations // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 1154–1156.
 10. *Del Prete G., De Carli M., Almerigogna F. et al.* Preferential expression of CD30 by human CD 4+ T cells producing Th2-type cytokines // *FASEB J*. 1995. Vol. 9. P. 81–86.
 11. *Fabrega E., Unzueta M.G., Cobo M.* Value of soluble CD30 in liver transplantation // *Transp. Proc.* 2007. Vol. 39 (7). P. 2295–2296.
 12. *Golocheikine A.S., Saini D., Ramachandran S. et al.* Soluble CD30 levels as a diagnostic marker for bronchiolitis obliterans syndrome following human lung transplantation // *Transplant. Immunol.* 2008. Vol. 18. P. 260–263.
 13. *Kim K.H., Oh E.J., Jung E.S. et al.* Evaluation of pre- and posttransplantation serum interferon-gamma and soluble CD30 for predicting liver allograft rejection // *Transp. Proc.* 2006. Vol. 38 (5). P. 1429–1431.
 14. *Matinlauri I. et al.* High serum soluble CD30 does not predict acute rejection in liver transplant patients // *Transp. Proc.* 2006. Vol. 38. P. 3601–3604.
 15. *Nikaein A., Spiridon C., Hunt J. et al.* Pre-transplant level of soluble CD30 is associated with infection after heart transplantation // *Clin. Transplant.* 2007. Vol. 21. P. 744–747.
 16. *Pelzl S., Opelz G., Weisel M. et al.* Soluble CD30 as a predictor of kidney graft outcome // *Transplantation*. 2002. Vol. 73. P. 3–6.
 17. *Rajakariar R., Jivanji N., Varagunam L. et al.* High pre-transplant soluble CD30 levels are predictive of the grade of rejection // *Am. J. Transpl.* 2005. Vol. 5. P. 1922–1925.
 18. *Shevchenko O.P., Pitshulina M.E., Gichkun O.E. et al.* Plasma levels of soluble CD30 and neopterin in pediatric living donors liver transplantation // 2010, Vancouver, Canada.
 19. *Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Gichkun O.E. et al.* Plasma levels of soluble CD30 and CD40L in pediatric patients after liver transplantation // 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 15–19 May, 2011, Berlin, Germany.
 20. *Truong D.Q., Darwish A.A., Gras J.* Immunological monitoring after organ transplantation: potential role of soluble CD30 blood level measurement // *Transpl. Immunol.* 2007. Vol. 17. P. 283–287.

РЕТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: ОПЫТ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (РНЦРХТ)

Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Польшалов В.Н., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Тилеубергенов И.И., Шановал С.В.

ФГУ «РНЦРХТ Минздравсоцразвития РФ»

В статье представлен опыт работы РНЦРХТ. С июня 1999-го по июнь 2011 гг. было выполнено 99 ортотопических трансплантаций печени, из них 6 повторных у 5 больных. В половине наблюдений показанием к повторной трансплантации послужил некроз желчных протоков. Вмешательства были сопряжены со значительными техническими трудностями, заключавшимися в увеличении продолжительности операции, объема заместительных инфузий. Это объясняло высокую частоту осложнений в послеоперационном периоде. Неблагоприятными факторами прогноза были хроническая билиарная инфекция и тяжесть состояния пациентов перед повторной трансплантацией печени (ТП).

Ключевые слова: повторная трансплантация печени, ретрансплантация печени.

REPEATED LIVER TRANSPLANTATION: EXPERIENCE OF RUSSIAN SCIENTIFIC CENTER OF RADIOLOGY AND SURGICAL TECHNOLOGY (RSCRST)

Granov D.A., Borovik V.V., Zherebtsov F.K., Polysalov V.N., Maistrenko D.N., Rutkin I.O., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V.

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology

The article gives the report about the experience in repeated liver transplantation (LT). Totally 99 LT including 6 repeated operation at five patients performed between June 1999 and June 2011. In 3 of 6 cases bile ducts necroses was the indication to repeated LT. Retransplantations were connected with difficulties, enlargement of duration and replacement therapy volume, also explained high number of complication after operation. It is demonstrated that chronic biliary infection and bad condition of patients are the main reasons of complication and poor prognosis after repeated liver transplantation.

Key words: repeated liver transplantation, retransplantation of the liver.

ВВЕДЕНИЕ

Повторные трансплантации печени (ПТП) выполняются у 5–15% больных [5, 6]. Показаниями в раннем послеоперационном периоде являются, как правило, артериальный тромбоз, дисфункция или полное отсутствие функции трансплантата [1, 5]. Хроническое отторжение, множественные ишемические неанастомотические билиарные стриктуры, рецидивы вирусных гепатитов приводят к стойким нарушениям функции печени и диктуют необходи-

мость ретрансплантации в отдаленные сроки. Эти операции сопряжены со значительными техническими трудностями, большим количеством осложнений в послеоперационном периоде. Результаты ПТП существенно хуже, чем после первичных трансплантаций [1, 4, 7].

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать результаты ретрансплантации в РНЦРХТ.

Статья поступила в редакцию 03.10.11 г.

Контакты: Жеребцов Федор Константинович, к. м. н., зав. отделением лечебно-диагностической работы.

E-mail: radiology-spb@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с июня 1998-го по июнь 2011 гг. выполнено 99 ортотопических трансплантаций печени (ОТП) у 93 больных. У 5 пациентов произведена ПТП, у одного из них ретрансплантация выполнена дважды.

В раннем послеоперационном периоде на 22-е сут показанием к повторной пересадке послужила первичная дисфункция трансплантата. Она проявлялась в нарушении продукции желчи, выраженным холестазом, цитолизом, нарушением белковопродуцирующей функции, энцефалопатией. В поздние сроки через 2 мес. причиной ПТП послужил артериальный тромбоз с развитием некротического холангита и абсцессов печени. Тромбоз диагностирован на 5-е сут после трансплантации, двукратная попытка хирургической коррекции оказалась безуспешной. Тем не менее состояние пациента оставалось стабильным. Явления холангита с абсцедированием, отграниченным желчным перитонитом, стали прогрессировать через месяц после ОТП и потребовали наружно-внутреннего холангиодренирования и стентирования гепатикоюноанастомоза, а также резекции III сегмента печени, санации и дренирования брюшной полости. Ранняя ретрансплантация после диагностики тромбоза и неэффективной реваскуляризации была невозможна ввиду отсутствия донорского органа. В двух случаях ПТП производилась через 5 и 6 мес. вследствие развития множественных стриктур внутрипеченочных желчных протоков, осложненных желтухой и гнойным холангитом. Следует отметить, что кровоток по печеночной артерии у этих больных был сохранен. Попытки коррекции билиарных

осложнений хирургическим путем и методами интервенционной радиологии были неэффективны. В одном из вышеуказанных наблюдений внутрипеченочные стриктуры желчных протоков появились после ретрансплантации. Это послужило причиной к выполнению еще одной ПТП через 25 мес. Нарушение правил приема основных иммуносупрессивных препаратов привело к развитию хронического отторжения трансплантата у нашей пятой пациентки. В связи с дисфункцией трансплантата через 43 мес. выполнена повторная пересадка (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ретрансплантация, выполнявшаяся в ранние сроки после ОТП, не сопровождалась серьезными техническими сложностями. Продолжительность операции, объем заместительной терапии были сопоставимы с первичной трансплантацией (табл. 2). При ПТП в отдаленных сроках рубцово-спаечный процесс, временное вено-венозное обходное шунтирование, тяжесть состояния реципиентов привели к увеличению длительности повторной операции (в среднем 735 мин), объема инфузии (средний 23,7 л) и заместительных гемотрансфузий (табл. 2).

Варианты сосудистой и билиарной реконструкции представлены в табл. 3.

В большинстве случаев функция печени после ПТП была удовлетворительной. В последнем наблюдении (n = 6) отмечено отсутствие первичной функции трансплантата. Это проявилось отсутствием продукции желчи, выраженной гипокоагуляцией, полиорганной недостаточностью, что привело к смерти пациента от массивного внутрибрюшного

Таблица 1

Показания к ретрансплантации печени

Пациент, год рождения	Диагноз	Дата ОТП	Данные показателей крови (в Ед СИ)	Показания к ПТП	Дата ПТП
1. С., 1941-й	Первичный билиарный цирроз	01.11.99	Нб – 76, Тр – 116, ПТИ – 60, АЛТ – 31, АСТ – 23, креат – 80, билирубин – 251/169, ГГТ – 275, щ. ф – 499	Дисфункция трансплантата	22.11.99
2. М., 1956-й	Цирроз (HBV+HDV)	04.04.08	Нб – 67, Тр – 126, ПТИ – 108, АЛТ – 13, АСТ – 32, креат – 114, билирубин – 248/155, ГГТ – 912, щ. ф – 1360	Некроз желчных протоков	14.10.08
3. И., 1988-й	Склерозирующий холангит	06.06.06	Нб – 82, Тр – 245, ПТИ – 63, АЛТ – 141, АСТ – 258, креат – 23, билирубин – 508/467, ГГТ – 222, щ. ф – 342	Хроническое отторжение	14.01.10
4. С., 1974-й	Цирроз (HCV)	14.05.10	Нб – 131, Тр – 91, ПТИ – 59, АЛТ – 52, АСТ – 58, креат – 29, билирубин – 644/574, ГГТ – 510, щ. ф – 709	Некроз желчных протоков	05.10.10
5. М., 1956-й	Цирроз (HBV+HDV)	14.10.08	Нб – 81, Тр – 43, ПТИ – 55, АЛТ – 59, АСТ – 80, креат – 68, билирубин – 200/170, ГГТ – 607, щ. ф – 923	Некроз желчных протоков	14.11.10
6. К., 1975-й	Альвеококкоз печени	22.03.11	Нб – 78, Тр – 120, ПТИ – 41, АЛТ – 35, АСТ – 49, креат – 50, билирубин – 247/198, ГГТ – 331, щ. ф – 318	Артериальный тромбоз	26.05.11

Таблица 2

Продолжительность операции и объемы заместительной инфузии

Продолжительность операции / беспеченочный период, мин	Общий объем инфузии, мл	Объем заместительной гемотрансфузии (ЭМ/cell saver/ СЗП/ тромбовзвесь), мл
380/66	8500	480/2150
600/100	23940	3530/1720/5750/300
600/ 80	19330	2600/1590/6370
590/95	13200	2290/890/6660/
945/110	32530	4380/3990/8180/490
940/90	29320	2920/3560/11870/370

Таблица 3

Варианты сосудистой и билиарной реконструкции при ПТП

Наблюдение	Варианты реконструкции		
	НПВ	Артериальная	Билиарная
1	Piggy back	СПА – СПА	ХХА
2*	Кавакавальный анастомоз конец-в-конец	Аорта – ОПА	Гепатикоеюноанастомоз
3*	Кавакавальный анастомоз конец-в-конец	СПА – СПА, лигирование СА	ХХА
4	Кавакавальный анастомоз конец-в-конец	СПА – СПА	ХХА
5*	Piggy back	Аорта – конduit – площадка СПА / ГДА	Гепатикоеюноанастомоз
6	Кавакавальный анастомоз конец-в-бок	Аорта – конduit – площадка СПА / ГДА	Гепатикоеюноанастомоз

Примечание. * – с использованием временного вено-венозного шунтирования; ХХА – холедохоанастомоз конец-в-конец; ОПА – общая печеночная артерия; СПА – собственная печеночная артерия; ГДА – гастродуоденальная артерия.

Таблица 4

Осложнения в послеоперационном периоде и методы коррекции

Наблюдение	Осложнения		Исход
	Хирургические	Инфекционные	
1	25.12.99 – кровотечение из <i>a. aponima</i> , перевязка <i>a. aponima</i> , наложение аортокаротидного и аортоподключичного шунтов	Сепсис (<i>Ps. aeruginosa</i>)	Смерть через 7 мес. вследствие хронического сепсиса
2	Некроз желчных протоков Декабрь 2008-го – октябрь 2009 гг.: наружно-внутренние дренирования и стентирование желчных протоков	Сепсис смешанной этиологии (<i>E. coli</i> , <i>Kl. ornithinolytica</i> , <i>Cand. albicans</i>)	ПТП
3	Не было	Не было	Выписана через 32 сут
4	06.11.10 – релапаротомия, ушивание дефекта после удаления Т-образного дренажа		Выписан через 50 сут после ПТП
5	02.12.10 – перфорация язвы с развитием арозивного кровотечения и геморрагического шока, остановка артериального кровотечения, реконструкция артериального анастомоза, гепатикостомия	Сепсис (<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Cand. albicans</i>)	Смерть на 25-е сут от сепсиса
6	30.05.11 – гипокоагуляционное кровотечение, релапаротомия, остановка кровотечения (ПНФТ)		Смерть на 4-е сут от гипокоагуляционного кровотечения

кровотечения на 4-е сутки. Во всех остальных наблюдениях мы столкнулись с различными хирургическими и инфекционными осложнениями (табл. 4). В случае № 5 у больной развилось профузное кровотечение вследствие перфорации язвы желудка с аррозией дистального артериального анастомоза. Это потребовало его реконструкции, что сопровождалось отсутствием артериального кровоснабжения трансплантата в течение 3 часов. В дальнейшем у этой пациентки развился сепсис, приведший к смерти на 25-е сут. В других случаях осложнения были успешно купированы, и пациенты были выписаны. В настоящее время живы двое больных через 10 и 19 мес. после ПТП, социально и физически адаптированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повторные трансплантации печени относятся к категории наиболее сложных оперативных вмешательств. Показания к urgentной ретрансплантации в раннем послеоперационном периоде определяются, как правило, первичной дисфункцией или артериальным тромбозом, а прогноз обусловлен тяжестью исходного состояния пациента. В нашей серии ранняя ПТП успешно выполнена на 22-е сут у пациентки с первичной дисфункцией трансплантата. Во втором наблюдении у больного с артериальным тромбозом на 5-е сут ретрансплантацию не удалось выполнить ввиду отсутствия донорского органа. Операция была произведена лишь через 2 мес. при развившемся некротическом холангите и абсцессах печени. Именно холангит на фоне множественных внутривнутрипеченочных билиарных стриктур вместе с рецидивом вирусного гепатита являются основными показаниями к ПТП в поздние сроки. Мы располагаем опытом двух повторных пересадок при этой патологии, причем у одной пациентки операция выполнялась дважды. Эти вмешательства особенно сложны в силу технических особенностей при гепатэктомии и сосудистой реконструкции из-за выраженного спаечного процесса. Во всех наблюдениях продолжительность операции была не менее 10 часов, беспеченочной фазы – более 1,5 часов, а объем интраоперационной трансфузии достигал 32 литров. Еще у одной пациентки ретрансплантация потребовалась через 3,5 года в силу хронического отторжения и прогрессирования печеночной недостаточности из-за некорректного приема базовых иммуносупрессивных препаратов. Обсуждая технические особенности ПТП, следует остановиться на использовании временного обходного вено-венозного шунтирования. Сегодня мы, как и большинство трансплантационных групп, рутинно не используем его при первичных пересадках. Однако при ретрансплантациях нам пришлось при-

бежать к нему в половине наблюдений. Это было обусловлено трудностью поддержания адекватной центральной гемодинамики. Кавальная и портальная реконструкции не сопровождались принципиальными особенностями, определялись конкретной анатомической ситуацией. Кавасохраняющая методика применена в 3 из 6 случаев. Для артериальной реконструкции дважды использовался донорский конduit, так как анастомозирование в зоне печеночных артерий было невозможно. При первичных трансплантациях в большинстве случаев выполнялась прямая билиобилиарная реконструкция. При повторных пересадках решение этой задачи представляется более сложным. В половине наших наблюдений удалось выделить общий желчный проток реципиента, оценить адекватность его кровоснабжения и анастомозировать его с протоком донорской печени на Т-образном дренаже. Тяжесть состояния больных, сложность и большая продолжительность ПТП объясняют высокую вероятность хирургических и инфекционных осложнений, уровень которых, по данным литературы, колеблется от 30 до 60%. Лишь в одном наблюдении нам удалось избежать подобных проблем. Двое больных погибли от сепсиса, развившегося в одном случае на фоне ПНФТ, в другом – после релапаротомии по поводу арозивного кровотечения и длительной ишемии трансплантата. В целом сегодня мы не можем быть удовлетворены полученными результатами, потеряв двух больных в раннем периоде после ПТП. Еще одна пациентка погибла через 7 мес. от хронического сепсиса.

Заключение: пути улучшения результатов ПТП мы видим в ранней постановке реципиентов с множественными стриктурами желчных протоков в лист ожидания повторной пересадки до развития гнойно-септических осложнений, а также в решении проблем органного донорства по экстренному обеспечению трансплантатами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабенко Н.Н., Богорад И.В., Вабищевич А.В.* Клиническая трансплантология // Научно-практическое издание под ред. Б.А. Константинова. М.: Аир-Арт, 2004. 304 с.
2. *Maggea J.C., Barrb M.L., Basadonnac G.P., Leichtmana A. B.* Repeat Organ Transplantation in the United States, 1996–2005 // *American Journal of Transplantation*. 2007. Vol. 7 (Part 2). P. 1424–1433.
3. *Timothy M. McCashland.* Retransplantation // (Presentation) University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE.
4. *Azoulay D., Linhares M. M., Huguet E., Bismuth H.* Decision for Retransplantation of the Liver. An Experience and Cost-Based Analysis // *Annals of Surgery*, 2002 December. Vol. 236 (6). P. 713–721.

5. *Marudanayagam R., Bramhall S.R. et al.* Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience // HPB (Oxford). 2010 April. Vol. 12 (3). P. 217–224.
6. *Pfizmann R., Benschmidt B., Schumacher G., Neuhaus R., Neuhaus P.* Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years // Liver Transpl. 2007 Feb. Vol. 13 (2). P. 248–257.
7. *Shen Z.Y. et al.* Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literature // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2006 May. Vol. 5 (2). P. 180–184.

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	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">80248</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</td> </tr> </table>	80248	(индекс издания)	КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																					
80248																										
(индекс издания)																										
КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ																										
на 2012 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 8.33%;">1</td><td style="width: 8.33%;">2</td><td style="width: 8.33%;">3</td><td style="width: 8.33%;">4</td><td style="width: 8.33%;">5</td><td style="width: 8.33%;">6</td><td style="width: 8.33%;">7</td><td style="width: 8.33%;">8</td><td style="width: 8.33%;">9</td><td style="width: 8.33%;">10</td><td style="width: 8.33%;">11</td><td style="width: 8.33%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____																										
(почтовый индекс) (адрес)																										
Кому _____																										
(фамилия, инициалы)																										
Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">80248</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	80248	(индекс издания)																						
80248																										
(индекс издания)																										
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА																										
на журнал																										
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33.33%; text-align: center;">ПВ</td> <td style="width: 33.33%; text-align: center;">место</td> <td style="width: 33.33%; text-align: center;">ли-тер</td> </tr> </table>			ПВ	место	ли-тер																					
ПВ	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">руб.</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">коп.</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">количество комплектов</td> </tr> </table>			руб.	коп.	руб.	коп.	количество комплектов																			
руб.	коп.	руб.	коп.	количество комплектов																						
на 2012 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 8.33%;">1</td><td style="width: 8.33%;">2</td><td style="width: 8.33%;">3</td><td style="width: 8.33%;">4</td><td style="width: 8.33%;">5</td><td style="width: 8.33%;">6</td><td style="width: 8.33%;">7</td><td style="width: 8.33%;">8</td><td style="width: 8.33%;">9</td><td style="width: 8.33%;">10</td><td style="width: 8.33%;">11</td><td style="width: 8.33%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____																										
(почтовый индекс) (адрес)																										
Кому _____																										
(фамилия, инициалы)																										

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ЛИСТА ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В ЕКАТЕРИНБУРГЕ

Бессонова Е.Н., Корнилова И.А., Строганова О.А., Глазырина Ю.А., Климушева Н.Ф.

Областной гепатологический центр

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Приобретение опыта формирования листа ожидания трансплантации печени является важным условием успеха работы трансплантационного центра. Тщательное обследование больного до операции позволяет своевременно выявить неблагоприятные факторы и противопоказания для трансплантации, что является особенно важным в условиях дефицита донорских органов. Вместе с тем изучение структуры категории больных, имеющих показания для пересадки печени, позволяет отработать максимально эффективную методику ведения их в листе ожидания и предупреждать развитие фатальных осложнений до операции.

Ключевые слова: цирроз печени, лист ожидания, трансплантация печени.

THE EXPERIENCE OF WAITING LIST MANAGEMENT FOR LIVER TRANSPLANTATION IN EKATERINBURG

Bessonova E.N., Kornilova I.A., Stroganova O.A., Glazyrina Y.A., Klimusheva N.F.

Regional hepatologic center

Sverdlovsk regional clinic hospital № 1, Ekaterinburg

Gaining the experience of liver transplantation waiting list formation is the important condition of transplant center successful work. In the era of transplant organ shortage careful medical examination of the patient before the operation and detection of unfavorable facts and transplantation contraindications are of paramount importance. At the same time evaluation of the structure of potential liver transplant recipients category allows to develop maximal effective management of waiting list patients and prevention of fatal complications before operation.

Key words: liver cirrhosis, waiting list, liver transplantation.

Успех трансплантации печени во многом зависит от правильности выбора и правильности ведения соответствующего реципиента. Пересадка печени является методом, требующим огромного количества медицинских ресурсов и необходимости для больного пожизненного наблюдения и приема иммуносупрессивных препаратов. Поэтому тщательный отбор пациентов крайне важен [2, 7]. Несмотря на то что данная методика явилась огромным шагом вперед в лечении декомпенсированного цирроза печени, потребовалось по крайней мере десятилетие для того, чтобы осознать, что претрансплантационное состояние больного отражается на послетрансплантационном течении и исходе операции [4, 10]. Все трансплантационное сообщество стоит перед лицом жесткого дефицита органов, со-

ответственно, и смертность в листе ожидания (ЛЮ) крайне высока. Так как успешный исход требует оптимального выбора реципиента и оптимального выбора времени операции, то установка критериев, по которым больной включается в ЛЮ, и определение времени, когда пациенту с циррозом должна быть проведена трансплантация, вызывают огромный интерес среди специалистов и остаются достаточно противоречивыми [1].

Тем не менее в отсутствие определенных стандартов и протоколов, касающихся выбора пациента и определения оптимального времени операции, ведение больных с циррозом в настоящее время является настоящим искусством и требует большего профессионализма, чем когда-либо ранее [5, 6].

Статья поступила в редакцию 26.07.11 г.

Контакты: Бессонова Елена Николаевна, к. м. н., главный специалист-гастроэнтеролог Свердловской области, зав. областным гепатологическим центром ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбург.

Тел. 8 (343) 351 15 37, **e-mail:** ben@okb1.ru

При оценке больного как кандидата для трансплантации печени необходимо: установить наличие тяжелой и необратимой патологии печени, установить вероятность того, что трансплантация увеличит продолжительность жизни и/или улучшит ее качество, определить степень заинтересованности в операции самого больного и исключить наличие тяжелой сопутствующей патологии (инфекций, ВИЧ, тяжелых кардиопульмональных заболеваний, злокачественных новообразований и др.) [7, 8].

ЛО трансплантации печени (ТП) – это постоянно обновляемый регистр больных, ожидающих операцию, прошедших полное обследование и не имеющих противопоказаний, давших письменное информированное согласие на ее проведение. Создание и ведение ЛО является крайне важным фактором успеха работы центра [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программа трансплантации печени в Государственном учреждении здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница № 1» начала работать с 2005 года, незадолго до этого времени начал формироваться ЛО трансплантации печени для пациентов, страдающих циррозом печени в терминальной стадии развития. За период с 2004-го по 2010 год в областном гепатологическом центре ГУЗ «СОКБ № 1» было госпитализировано 677 пациентов с циррозом печени различной этиологии класса А, В и С по Child-Pugh.

Каждый из поступавших больных анализировался на предмет необходимости и возможности включения в ЛО. Обследование потенциальных реципиентов перед постановкой в ЛО проходило в стационаре ГУЗ «СОКБ № 1».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показано на рис. 1, в результате проведенной работы из всех пациентов (n = 677), поступавших в Областной гепатологический центр с 2004-го по 2010 гг., в ЛО было включено 198 больных (29,2%). Часть больных отказалась от операции. Отказ от предлагаемого оперативного лечения чаще всего мотивировался небольшим опытом проведения пересадки печени в России, сомнением в ее эффективности, сомнением, связанным с неизбежностью неблагоприятного исхода своего заболевания. Число отказавшихся составило 57 больных (8,4%). Наиболее многочисленной оказалась группа больных, у которых при обследовании были выявлены противопоказания для проведения пересадки печени или еще не сформировались показания. Она составила 422 (62,3%) человека.



Рис. 1. Распределение кандидатов на включение в ЛО трансплантации печени (2004–2010 гг.)

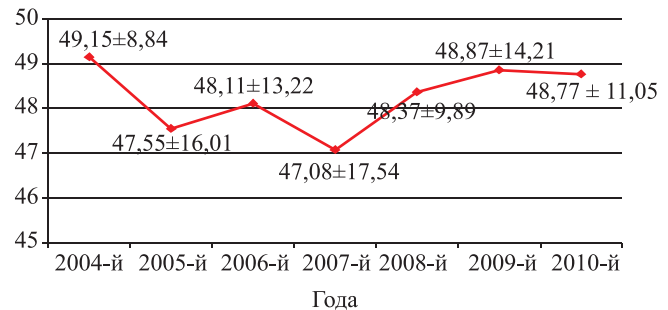


Рис. 2. Динамика среднего возраста пациентов с терминальной стадией хронического заболевания печени в 2004–2010 гг.

Как следует из рис. 2, за последние 7 лет существенного изменения среднего возраста пациентов с терминальной стадией хронического заболевания печени не наблюдалось. В большинстве своем это пациенты трудоспособного возраста. Отсутствие динамики среднего возраста больных связано с недостаточным уровнем внедрения эффективных и радикальных методик оказания медицинской помощи таким пациентам на ранних этапах заболевания.

Подробное изучение группы больных, которые имели противопоказания или не имели показаний для включения в ЛО за исследуемый период времени (422 чел.), позволило разделить пациентов на группы (табл. 1).

Как следует из табл. 1, максимальное число больных, не включенных в ЛО ТП, составили пациенты, у которых не все возможности консервативной терапии были использованы (127 чел. – 30,2%), что означает два основных момента: 1) несмотря на то что больные поступали в отделение в крайне тяжелом декомпенсированном состоянии, проводимая консервативная терапия давала положительный результат и позволяла добиться состояния субкомпенсации (уменьшения проявлений осложнений цирроза печени); 2) срок наблюдения за динамикой развития осложнений цирроза печени у некоторых больных из данной группы был еще мал, что не позволяло с уверенностью говорить о неблагоприятности прогноза.

Другая, достаточно большая группа больных, не включенных в ЛО, – пациенты с тяжелыми сопут-

Таблица 1
Основные причины, по которым пациенты с циррозом печени не были включены в лист ожидания ОТП (n = 422)

Причина	Число больных	%
Туберкулез легких (фаза инфильтрации и распада)	5	1,1
Задержка умственного развития и психические расстройства	27	6,4
Активный алкоголизм	61	14,5
Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы	51	12,1
Наркомания	8	1,9
СПИД	3	0,7
Тяжелый сахарный диабет	6	1,5
Возраст более 60 лет	57	13,4
Выявление внепеченочной онкопатологии или метастазов	13	3,1
Другие тяжелые заболевания органов и систем	36	8,5
Слишком большая тяжесть печеночной недостаточности (too sick to be operated)	19	4,5
Возможность продолжения консервативной терапии	127	30,2
Тромбоз воротной и/или селезеночной вены неоперабельный	9	2,1

ствующими заболеваниями других органов и систем. Если отнести сюда больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, тяжелым некорректируемым сахарным диабетом с явлениями нефропатии, полинейропатии и другими тяжелыми заболеваниями, то общее число таких больных составит 93 чел. (22,1%).

Группу больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых при проведении эхокардиографии отмечалось снижение фракции выброса < 45%, составил 51 пациент (рис. 3).

Таким образом, максимальное количество больных с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы составили пациенты с последствиями ишемической болезни сердца, приведшей к недостаточности кровообращения.

Группу больных с другими тяжелыми заболеваниями органов и систем (36 чел. – 8,5%) в соответствии с нозологическими формами составили следующие подгруппы (рис. 4). Обращает на себя внимание сравнительно большая группа больных с тяжелой полинейропатией, преимущественно нижних конечностей, что у большинства больных явилось следствием длительного, многолетнего приема алкоголя. В большинстве случаев эти проявления сочетались с энцефалопатией той или иной степени (устанавливаемой по оценке невролога). Несмотря на то что все больные прекратили прием ал-

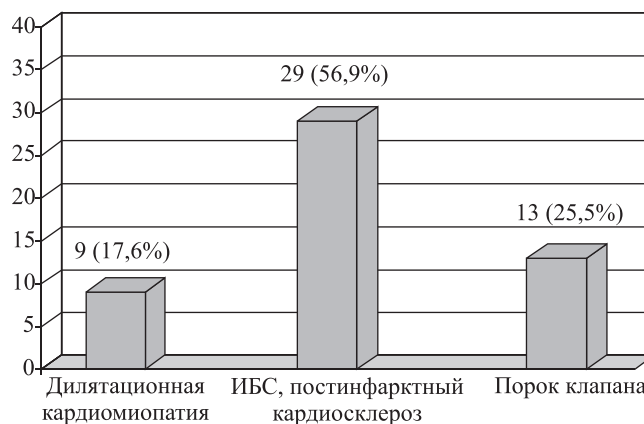


Рис. 3. Основные группы заболеваний сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровообращения у больных с циррозом печени в терминальной стадии (n = 51)

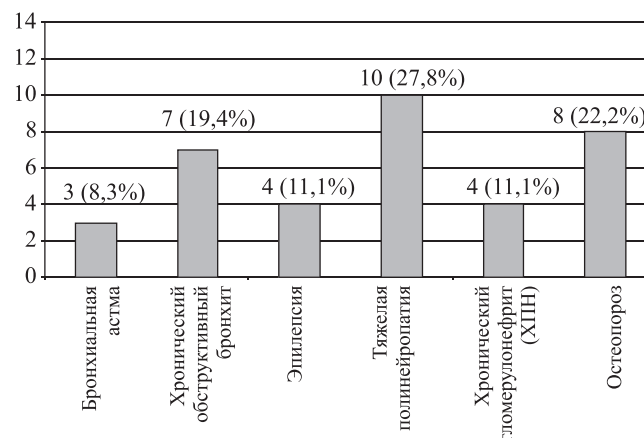


Рис. 4. Основные группы тяжелых заболеваний других органов и систем у больных с ЦП терминальной стадии (n = 36)

коголя не менее чем за 6 месяцев до рассмотрения их как кандидатов на включение в ЛО, выраженные явления периферической полинейропатии сохранялись и существенно нарушали двигательную функцию больных.

Тяжелые проявления остеопороза – множественные переломы поясничного и грудного отделов позвоночника, затрудняющие передвижение пациента, рассматривались как противопоказания для включения в ЛО, так как данные изменения были необратимы. Все больные с данными осложнениями были женщины (8 чел.), в течение многих лет страдающие первичным билиарным циррозом.

При выявлении в процессе обследования больного данных по тромбозу воротной вены все пациенты консультировались с сосудистыми хирургами ГУЗ «СОКБ № 1» на предмет возможности проведения пересадки печени. В случае распространения тромбоза с вовлечением селезеночной, брыжеечной вен пациенты в ЛО не включались.

Дальнейшее распределение больных, включенных в ЛО трансплантации печени, представлено на рис. 5. В целом состояние ЛО пересадки пече-

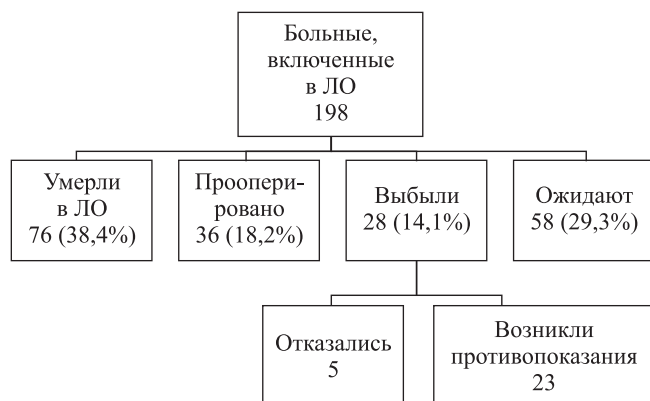


Рис. 5. Распределение больных, включенных в ЛО трансплантации печени 2004–2010 гг.

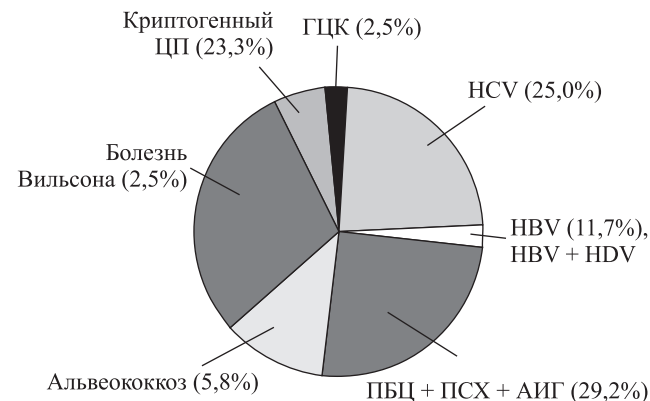


Рис. 6. Доля заболевшей печени различной этиологии среди больных, включенных в ЛО трансплантации печени

Таблица 2

Основные характеристики больных в ЛО пересадки печени (2004–2010 гг.), n = 198

Показатель	n	%
Средний возраст, лет	46,3 ± 7,87 (мин – 23, макс – 60)	
Муж/Жен	71/127	35,8/64,2
Средний MELD на момент включения, баллы	17,3 (max – 38, min – 7)	
Средний балл по Child-Pugh на момент включения, баллы	10,8 (max – 13, min – 7)	
Смертность в ЛО, чел.	76	38,4

ни крайне изменчиво из-за нестабильного состояния пациентов по основному заболеванию, высокой смертности в ЛО, отрицательной динамики по сопутствующей патологии у пациентов, включенных ранее, и выбывания их из ЛО по этой причине. Далее представлены данные по ЛО на декабрь 2010 года.

На конец 2010 года в ЛО состояло 58 больных, которые после полного обследования по принятому протоколу не имели противопоказаний для операции. 76 человек (38,4%) умерли после включения их в ЛО от осложнений цирроза печени, исключая 4 пациентов (5,2%), у которых смерть наступила от причин, не связанных с заболеванием печени. Распределение больных, которые включались в ЛО (198 чел.), по этиологической форме отражено на рис. 6.

Как видно из рис. 6, самую большую долю среди пациентов, включенных в ЛО трансплантации печени, составляют больные с вирусной этиологией цирроза печени – 36,7% (HCV, HBV, HBV + HDV). Среди них лидирующую роль играет HCV-ассоциированный цирроз печени (25%). Следующей

по численности группой является группа холестатических и аутоиммунных заболеваний – 29,2% . В нее вошли больные с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), аутоиммунным гепатитом (АИГ) и разнообразными перекрестными синдромами (overlap ПБЦ + ПСХ, ПБЦ + АИГ, АИГ + ПСХ). Этиология цирроза печени не была выяснена у 23,3% больных, у которых ни один из методов обследования, проведенного до включения в ЛО, не смог установить причины его развития, а алкогольная природа заболевания печени исключалась по данным анамнеза.

Как видно из табл. 2, в ЛО включались в основном лица трудоспособного возраста (средний возраст – 46,3 года), максимально перспективного в плане социальной реабилитации и дальнейшего трудоустройства. Большинство составили женщины (64,2%), что можно связать с тем, что 29,2% больных в ЛО – пациенты с холестатическими и аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБЦ, перекрестные синдромы), которыми в большинстве случаев страдают женщины. Что касается включения в ЛО ряда больных с минимальными показателями по MELD и Child-Pugh, то все эти пациенты имели портальную гипертензию, осложненную кровотечениями из варикозно расширенных вен (ВРВП) II–IV степени и, следовательно, требовали постановки в ЛО. Следует отметить, что наличие у пациентов с циррозом печени варикозного расширения вен пищевода и кардии, имеющиеся в анамнезе кровотечения из них рассматривались нами, как и большинством других авторов, как показание к выполнению трансплантации печени.

Из пациентов, включенных в ЛО, умерло 76 человек (38,4%). Причины смерти приведены в табл. 3, где показано, что наиболее частой из них являлось развитие терминальной печеночной недостаточности и кровотечение из ВРВП пищевода, желудка и, как следствие, портальной гастропатии. В эту большую группу больных были отнесены как

Таблица 3

Причины летальных исходов у пациентов, включенных в ЛО трансплантации печени (n = 76)

Причина смерти	Число больных	% от числа всех включенных в ЛО
Печеночная недостаточность	33	12,5
Кровотечение из ВРВ пищевода и желудка	26	10,0
Сепсис	11	4,2
Злокачественная опухоль другой локализации	4	1,7
Тромбоз мезентериальных сосудов	2	0,8

случаи смерти непосредственно на высоте кровотечения (все они были повторными), так и случаи быстро прогрессирующей печеночной недостаточности, развившейся вследствие кровотечения. Септические состояния у больных циррозом печени чаще всего обусловлены были развитием спонтанного бактериального перитонита или пневмонии. Среди злокачественных опухолей другой локализации были: лимфосаркома с локализацией в области грудины, опухоли толстой кишки, рак желудка.

Причиной выбывания больных из ЛО у 7 больных (25% из всех выбывших) была слишком большая тяжесть заболевания, при которой риск операции был недопустимо высок, при оценке по MELD все они имели более 33 баллов. Все эти пациенты имели быстрое прогрессирование терминальной печеночной недостаточности за время их нахождения в ЛО. Тяжесть состояния больных во всех случаях отягощалась наличием сепсиса, тяжелой коагулопатии, гепаторенальным синдромом (табл. 4).

У 3 больных, ранее включенных в ЛО, в процессе наблюдения и повторных госпитализаций был впервые выявлен туберкулез легких по данным компьютерной томографии грудной клетки, что послужило причиной выбывания больных из ЛО. Все эти больные были взяты на противотуберкулезную терапию в условиях специализированного учреждения.

Таким образом, из большой группы больных циррозом печени, обследованных за период с 2004-го по 2010 г., в ЛО было включено 29,2% пациентов. Наличие тяжелой сопутствующей патологии как причина отказа от включения в ЛО было выявлено у 56,4% больных. Среди тяжелой сопутствующей патологии лидирующую роль играли алкоголизм (14,5%) и патология сердечно-сосудистой системы (12,1%). В то же время следует допустить, что часть противопоказаний является весьма относительной. Например, возрастной порог для проведения трансплантации печени, по данным разных

Таблица 4

Причины выбывания пациентов из ЛО ТП (n = 28)

Причина выбывания	Число больных	% от числа всех включенных в ЛО
Выявление туберкулеза легких	3	1,5
Выявление злокачественной опухоли другой локализации	5	2,5
Метастазирование опухоли печени в другие органы	3	1,5
Прогрессирование тромбоза воротной и селезеночных вен с вовлечением других сосудов	5	2,5
Некомплаентность больного	4	2,0
Слишком большая тяжесть печеночной недостаточности (too sick to be operated)	7	3,5
Большое распространение альвеококка с вовлечением нижней полой вены и сердца	1	0,5

центров, варьирует [9]. В некоторых зарубежных центрах успешно оперируются больные с ВИЧ-инфекцией [11].

По мере совершенствования хирургической техники, методов проведения иммуносупрессии, противовирусной терапии, накопления опыта конкретным трансплантационным центром круг противопоказаний для проведения пересадки печени будет сужаться, что позволит включать в ЛО все большее число больных.

Высокий уровень летальности в ЛО, составивший 38,4%, говорит о необходимости дальнейшего развития и увеличения числа трансплантаций печени в Уральском регионе. Основная причина недостаточного количества трансплантаций печени – дефицит донорских органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение ЛО включает в себя как минимум два больших раздела работы: первое – это тщательное и комплексное обследование больного до операции, динамическая оценка его степени тяжести и класса неотложности выполнения операции; второе – своевременное и максимально эффективное лечение развивающихся в процессе ожидания тяжелых осложнений цирроза печени. Такой подход к пациентам в ЛО позволяет своевременно выявить неблагоприятные факторы и противопоказания для трансплантации, что является особенно важным в условиях дефицита донорских органов. Вместе с тем изучение структуры категории больных, имеющих показания для пересадки печени, позволяет отработать максимально эффективную методику ве-

дения их в ЛО, предупреждать развитие фатальных осложнений до операции и тем самым снизить уровень летальности в ЛО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андрейцева О.И., Журавель С.В., Гуляев В.А., Чжао А.В. и др.* Ведение пациентов в листе ожидания трансплантации печени // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2006. № 2. С. 66–70.
2. *Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени: Руководство для врачей. Москва: МИА. 2008. С. 240–246.
3. *Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Гуляев В.А. и др.* Методика формирования листа ожидания трансплантации печени // *Трансплантология.* 2009. № 1. С. 13–19.
4. *Botta F., Giannini E., Romagnoli P. et al.* MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study // *Gut.* 2003. Vol. 52. P. 134–139.
5. *Forman L.M., Lewis J.D., Berlin J.A., Feldman H.I. et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122 (4). P. 889–896.
6. *Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M. et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease // *Hepatology.* 2001. Vol. 33. P. 464–470.
7. *Killenberg P.G., Clavien P.A.* Medical Care of the Liver Transplant Patient. 3rd Edition. Blackwell Publishing. 2006. P. 47–48.
8. *Kim W.R., Dickson E.R.* Timing of liver transplantation // *Semin Liver Dis.* 2000. Vol. 20. P. 451–464.
9. *Robert S., Brown K.Jr., Kumar S. et al.* Model for end stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, post-transplantation out-come, and resource utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A patients // *Liver Transplantation.* 2002. Vol. 8. P. 278–284.
10. *Starzl T.E., Demetris A.J., VanThiel D.* Liver Transplantation // *N. Eng. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 1014–1022.
11. *Teperman L.* Donor-Transmitted Diseases // *Liver Transplantation.* 2010. Vol. 16 (10). P. 40–44.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Мошетьова Л.К.¹, Шмарина О.В.¹, Балакирев Э.М.², Шмарина Н.В.², Пинчук А.В.²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра офтальмологии, г. Москва

² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, г. Москва

Структурные изменения органа зрения имеются у всех больных с хронической болезнью почек. Проведено исследование для выявления глазной патологии у больных с терминальной стадией ХПН после трансплантации почки в раннем и отдаленном периоде в сравнении с пациентами, получающими заместительную терапию гемодиализом. Выявлено, что в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов ПАТ, как и у пациентов на гемодиализе, сохранялась ангиоретинопатия, у 40% пациентов отмечался синдром «сухого глаза». В отсроченном посттрансплантационном периоде у пациентов выявлено значимое улучшение состояния сетчатки и ретинальных сосудов, улучшение пространственно-временных показателей зрительного восприятия. Однако отмечалось снижение остроты зрения на фоне развития задней субкапсулярной катаракты, обусловленной длительным приемом кортикостероидов, и увеличение частоты вирусных и бактериальных конъюнктивитов.

Ключевые слова: глаз, зрение, трансплантация почки.

OCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Moshetova L.K.¹, Shmarina O.V.¹, Balakirev E.M.², Shmarina N.V.², Pinchuk A.V.²

¹ Russian academy of postgraduate education ophthalmology department, Moscow

² N.V. Sklyfosovsky scientific research emergency, Moscow

Structural changes in eyes are present in all patients with chronic kidney disease. A study to detect ocular pathology in patients with end-stage chronic renal failure after kidney transplantation in the early and late postoperative period compared with patients receiving replacement therapy with hemodialysis. Revealed that in the early post-transplant period in recipients of kidneyas in patients on hemodialysis, continued angioretinopatiya, 40% of patients had «dry eye syndrome». In the delayed post-transplant period, patients showed significant improvement in the retina and retinal vessels, the improvement of spatial-temporal parameters of visual perception. However, a decrease of visual acuity on the background of the development of posterior subcapsular cataract caused by prolonged corticosteroid, and an increased incidence of viral and bacterial conjunctivitis.

Keywords: eye, eyesight, kidney transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Зрительные расстройства являются основным фактором, определяющим качество жизни больных с различной соматической патологией, немалая часть которой представлена заболеваниями почек.

Хроническая почечная недостаточность является исходом практически всех нефропатий независимо от их этиологии. В настоящее время отмечается увеличение частоты выявления хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) в европейских странах и США [4, 8]. В Российской Федерации ежегодный прирост числа больных, страдающих ХПН, также соответствует общемировым тенденциям. Так в России количество больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную почечную терапию, ежегодно увеличивается в среднем на 9,9% [1, 2]; в г. Москве ежегодный прирост этой категории больных составил 8,9% за последние пять лет [6].

Статья поступила в редакцию 06.07.11 г.

Контакты: Шмарина Ольга Валерьевна, врач-офтальмолог.

Тел. 8 916 169 76 88, e-mail: shmarinaolga@yandex.ru

Хронический программный гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки остаются основными методами лечения больных с терминальной ХПН. Однако оптимальным и единственным радикальным методом лечения данных больных является трансплантация почки (ТП). Устраняя явления уремии, ТП обеспечивает медико-социальную реабилитацию и высокое качество жизни пациентов, сравнимое с таковым в общей популяции [7, 9].

Появление уремии у больных с ХПН приводит к изменениям в различных органах и тканях, в том числе в патологический процесс вовлекается и орган зрения [3]. Наиболее известные офтальмологические проявления уремии, описанные в литературе, – альбуминурическая ретинопатия с кровоизлияниями на глазном дне, с двусторонней отслойкой сетчатки, типичными ватообразными очагами и фигурой звезды в области желтого пятна – были выявлены в XIX веке. За последние два десятилетия отмечено существенное улучшение качества лечения пациентов с терминальной стадией ХПН. Произошел прогресс в развитии диализных медицинских технологий очищения крови, улучшилось качество трансплантаций почки, изменилась иммуносупрессивная терапия и меры профилактики осложнений в посттрансплантационном периоде [5]. При современном и своевременном лечении указанные выше офтальмологические проявления не встречаются. Также не отражены в отечественной литературе особенности состояния глаза после ТП. Учитывая обратимость некоторых проявлений ангиоретинопатии и оптической нейропатии у пациентов с тХПН, необходимо обеспечивать устойчивость неповрежденных нейронов, предотвратить или задержать прогрессивную гибель большого количества нервных элементов сетчатки для обеспечения наилучших зрительных функций. Поэтому орган зрения у больных с ХПН, находящихся на заместительной почечной терапии, и больных после ТП нуждается в комплексном исследовании с использованием новейших технологий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние органа зрения у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности после трансплантации почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения глазной патологии были проведены клинические наблюдения и исследования у 40 пациентов с терминальной стадией ХПН. Контрольную группу составили 20 больных, получавших заместительную почечную терапию гемодиализом. Гемодиализ (ГД) проводился по стандартной методике 3 раза в неделю по 4 часа. Средняя длительность нахождения пациентов на заместительной терапии составила около двух лет. Другие 20 больных после аллотрансплантации почки составили II и III исследуемые группы, по 10 реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) в каждой. Во II группе реципиенты ПАТ обследовались в раннем послеоперационном периоде – до 2 месяцев после ТП, а реципиенты ПАТ III группы в отсроченном посттрансплантационном периоде – более года с момента операции трансплантации почки. До трансплантации почки заместительную терапию гемодиализом получали все пациенты II и III групп, средняя длительность нахождения на ГД составила 14 месяцев, во второй группе – 20 месяцев. В состав второй группы вошло 6 пациентов, ранее получавших ГД и находившихся в I группе.

Распределение основных заболеваний пациентов исследуемых групп, приведших к терминальной стадии ХПН, представлено на рис. 1.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) был наиболее частым заболеванием пациентов трех групп.

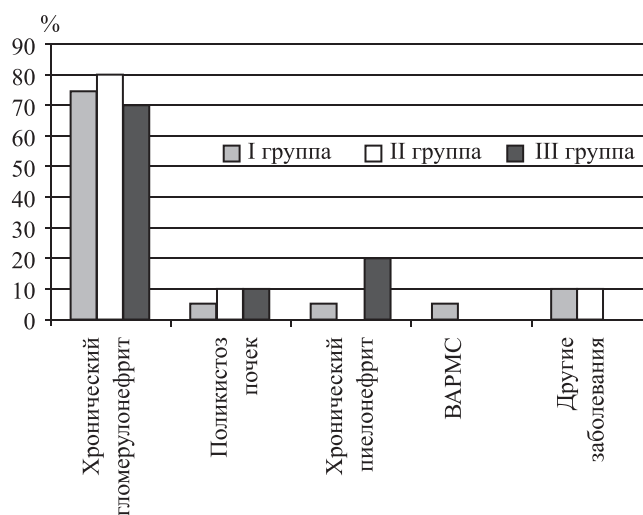


Рис. 1. Нозологические формы, приведшие к тХПН

Таблица 1

Сводная таблица характеристик исследуемых групп

Характерологические признаки	I группа (n = 20)		II группа (n = 10)		III группа (n = 10)	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Пол	11 (55%)	9 (45%)	7 (70%)	3 (30%)	4 (40%)	6 (60%)
Средний возраст	39,85 ± 11,68		31,0 ± 8,4		35,4 ± 9,9	
Средняя длительность заместительной терапии	25,95 ± 10,94		14,30 ± 8,82		20,90 ± 13,28	
Средний срок функционирования ПАТ	–		1,60 ± 0,48		24,40 ± 7,00	

Таблица 2

Показатели клинико-функционального состояния пациентов

Показатели	I группа	II группа	III группа
Среднее САД, мм рт. ст	140,50 ± 5,80	130,5 ± 10,60	118,33 ± 2,59
Среднее ДАД, мм рт. ст.	80,50 ± 3,85	85,50 ± 7,60	77,78 ± 3,95
Гемоглобин, г/л	104,40 ± 9,04	108,37 ± 16,28	121,87 ± 6,84
Креатинин, мкмоль/л	838,27 ± 230,48	156,62 ± 29,18	118,14 ± 17,84
Мочевина, моль/л	18,08 ± 4,55	9,67 ± 1,63	9,48 ± 3,83

В группе пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии, ХГН встречался в 75% случаев. У пациентов после ТП в раннем периоде ХГН отмечен у 80% реципиентов, в отдаленном периоде – у 70%. Реже встречались хронический пиелонефрит, поликистоз почек, врожденная аномалия развития мочевой системы (ВАРМС) и другие заболевания, такие как ХПН в исходе токсической ОПН и синдром де Тони–Дебре–Фанкони.

Помимо стандартных офтальмологических методов – определение остроты зрения, тонографии, периметрии, биомикроскопии и офтальмоскопии – проводились оптическая когерентная томография сетчатки на аппарате OptovueRTVue-100 (США) и фоторегистрация сетчатки NidekNM-1000 (Япония). Также были учтены следующие данные: артериальное давление, уровень гемоглобина, креатинина и мочевины крови.

Все пациенты, находящиеся на гемодиализе, получали 2–3-компонентную гипотензивную терапию и поддерживали артериальное давление на уровне 140 ± 5,80/80 ± 3,85 мм рт. ст. У пациентов II группы в раннем посттрансплантационном периоде также отмечалась тенденция к артериальной гипертензии, требовавшая назначения гипотензивной терапии. В третьей группе у пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде артериальное давление было в пределах нормы, также отмечалась нормализация уровня гемоглобина в крови. Азотемия соответствовала степени компенсации почечной недостаточности.

Все пациенты после трансплантации почки находились на трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии, состоящей из ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты и кортикостероидов. В качестве профилактики острого отторжения трансплантата у всех пациентов использовался базиликсимаб. Для профилактики цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции использовался валганцикловир.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного комплексного исследования офтальмологического статуса больных с тХПН было выявлено, что офтальмологическая па-

тология разной степени выраженности имеет место у 100% больных.

Во всех группах отмечено снижение корригированной остроты зрения. У пациентов I группы она составила 0,8 ± 0,14, II – 0,9 ± 0,07, III – 0,6 ± 0,25 соответственно. Во всех группах обнаружено небольшое (на 5–10%) концентрическое сужение полей зрения.

Внутриглазное давление у пациентов во всех группах входило в границы нормы, кроме пациента III группы, которому в поздний послеоперационный период был поставлен диагноз «открытоугольная II-глаукома». Этиология данного заболевания точно не установлена, но выделяют факторы риска: наследственная предрасположенность, мужской пол, возраст старше 60 лет, длительное системное или местное применение стероидных препаратов, которые могут вызывать повышение внутриглазного давления.

Для оценки изменений зрительных функций при заболеваниях, локализованных в сетчатке и зрительном нерве, большое значение придают исследованиям пространственно-временных показателей зрительного восприятия, к которым относится критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) импульсного света. КЧСМ – это минимальная частота мелькания прерывистого светового излучения в единицу времени, при которой глаз человека перестает различать мелькания, а источник света воспринимается им как монотонное светлое пятно. Нормой для здорового глаза является 40–45 Гц. КЧСМ I группы составила 38,97 ± 1,79 Гц, II – 39,83 ± 1,52 Гц, III – 40,39 ± 1,21 Гц. Таким образом, у пациентов после ТП отмечалось улучшение зрительного восприятия.

При биомикроскопии практически у всех пациентов трех групп выявлялись ишемическая ангиопатия лимба, конъюнктивальная эритема, депо солей кальция, перилимбальные дистрофии. Наиболее выраженными эти изменения отмечались у пациентов I группы за счет метастатических отложений солей кальция в интиму сосудов на фоне ренальной остеодистрофии. У пациентов II группы, которые обследовались до ТП и ранее вошли в I группу, отмечалось уменьшение размеров конъюнктивальных депо солей кальция.

Помутнение хрусталика – катаракта – в I и II группах встречалось с одинаковой частотой (15:10%). В III группе отмечалось увеличение не только частоты (70%), но и выраженности помутнений хрусталика. Нарастание частоты данного заболевания приводило к снижению остроты зрения в сроки более года после ТП. Появление заднекапсулярной катаракты у данного контингента больных связано с длительным приемом стероидных гормонов и является побочным действием, подтвержденным производителями кортикостероидов. Трём пациентам (30%) из III группы потребовалось хирургическое лечение – операция факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы. Послеоперационное ведение этих пациентов потребовало пересмотра стандартной схемы лечения комбинированными препаратами, состоящими из дексаметазона и антибиотика (макситрол, тобрекс), из-за нефротоксичности аминогликозидов, входящих в их состав. Послеоперационная острота зрения у данных больных составила $1,0 \pm 0,2$.

При осмотре глазного дна у всех пациентов контрольной и исследуемых групп преобладала гипертоническая ангиоретинопатия: визуализировались суженные артерии, расширенные вены с их повышенной извитостью, отмечалась большая ветвистость венозного русла и признак артериовенозного перекреста (симптом Салюса–Гунна). У 5 (25%) пациентов I группы выявлялся отек сетчатки в центре.

При длительном существовании трудноконтролируемой гипертензии появляются изменения в ткани сетчатки: кровоизлияния в сетчатку, ватообразные экссудаты; деколоризация диска зрительного нерва. Подобные изменения наблюдались у 3 (15%)

пациентов, получающих гемодиализ. У 27-летней пациентки с тХПН и коротким анамнезом трудноконтролируемой артериальной гипертензии после ТП и нормализации АД отмечался регресс кровоизлияний в сетчатку, исчезновение отека, улучшение сосудистого рисунка и калибра артерий. Данные оптической когерентной томографии (ОКТ) пациентки также подтвердили нормализацию толщины сетчатки и исчезновение ее отека. Динамика изменений толщины сетчатки правого глаза пациентки представлена на рис. 2 и 3.

На рис. 2а показано утолщение сетчатки в перифовеолярной области правого глаза пациентки, находящейся на гемодиализе. На рис. 2б видно уменьшение толщины сетчатки той же пациентки через 5 месяцев после трансплантации почки в среднем на 45,5 микрон. Также после ТП у пациентки отмечалась организация мягкого экссудата в сетчатке (рис. 3).

Наиболее распространенными жалобами у 4 пациентов II группы (40%) являлись покраснение глаза, резь, жжение, сухость, чувство инородного тела, что характерно для синдрома «сухого глаза». При этом пациенты неосознанно растирали глаза, стимулируя слезоотделение и покраснение, которые нередко трактуются симптомами конъюнктивита и приводят к необоснованному назначению антибактериальных капель.

Синдром «сухого глаза» включает целый ряд нарушений состояния слезной пленки и является весьма распространенным заболеванием. Поражение органа зрения при синдроме «сухого глаза» ведет к стойкому зрительному дискомфорту, снижению зрения за счет страдания роговичной ткани и

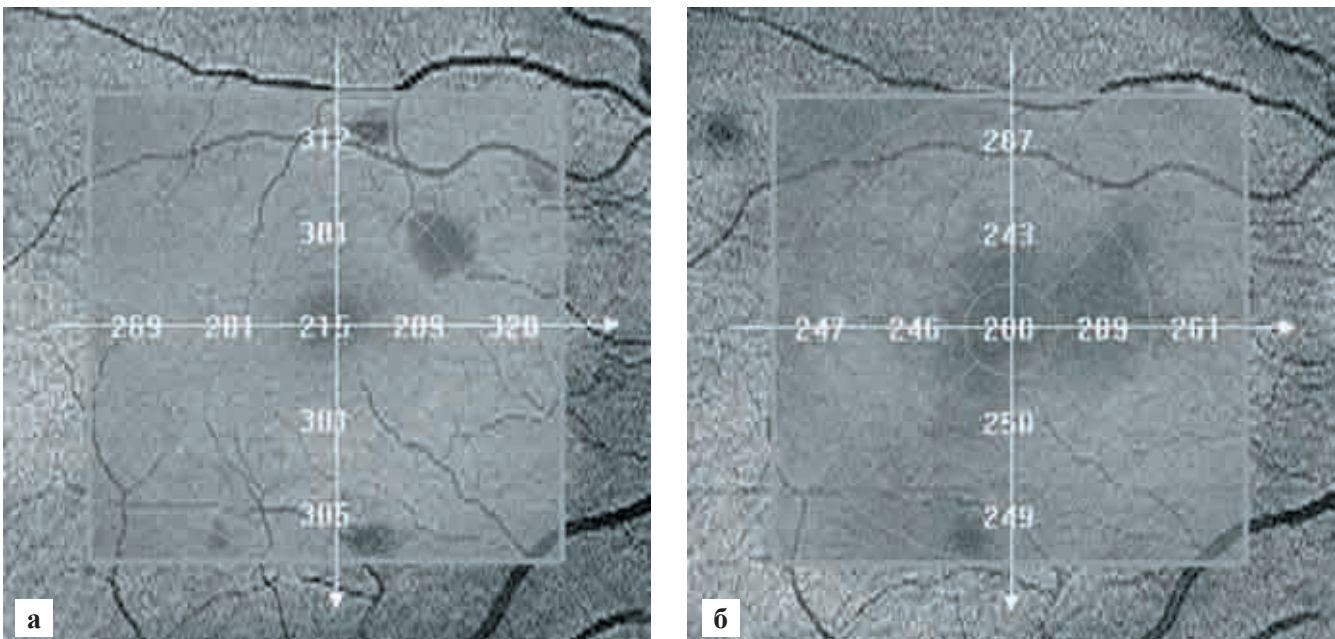


Рис. 2. ОКТ сетчатки правого глаза пациентки: а – во время нахождения на заместительной терапии гемодиализом; б – через 5 месяцев после трансплантации почки

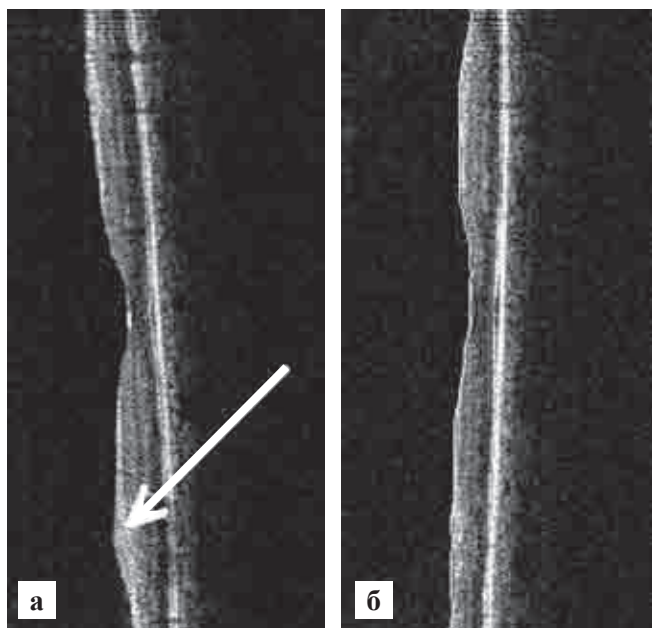


Рис. 3. Поперечный скан сетчатки правого глаза пациентки: а – во время нахождения на заместительной терапии гемодиализом; б – через 5 месяцев после трансплантации почки. Стрелкой обозначен мягкий эксудат на фоне утолщенной сетчатки

развития роговично-конъюнктивального ксероза. Манифестация данного заболевания, вероятнее всего, связана с высокими дозами иммунодепрессантов, включающих высокие дозы кортикостероидов, в раннем послеоперационном периоде, а не с возможным интраоперационным алиментарным высыханием роговицы, поскольку при алиментарных факторах «сухого глаза» отмечается с первых суток и регресс клинических симптомов наблюдается через 2–3 дня. В нашем случае проявления «сухого глаза» дебютировали в конце первой недели.

Для лечения синдрома «сухого глаза» применяют искусственные заменители слезной жидкости, которые способствуют увлажнению поверхности глазного яблока. По мере уменьшения иммуносупрессии количество жалоб, характерных для данного заболевания, уменьшалось. У пациентов III группы подобных жалоб не отмечалось.

Вирусные и бактериальные конъюнктивиты у пациентов II и III групп встречались несколько чаще. Так, если в группе контроля конъюнктивиты отмечались у 10% ($n = 2$) пациентов, то после трансплантации почки во II группе они встречались у 20% ($n = 2$), а в III – у 30% ($n = 3$) реципиентов. Основным инфекционным глазным осложнением любого иммунодефицитного состояния является цитомегаловирусный ретинит. При уровне CD4+ клеток ниже 50 клеток/микролитр вероятность развития цитомегаловирусного ретинита в течение 2 лет приближается к 20%. Число CD4+ клеток больше 100 клеток/микролитр снижает риск в

2 раза. ЦМВ-ретинит приводит к безвозвратному снижению зрения, в случаях отсутствия адекватного лечения – к слепоте. В нашем исследовании мы не наблюдали случаев ЦМВ-ретинита, что связано с адекватной профилактикой ЦМВ-инфекции валганцикловиром у пациентов в посттрансплантационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на анализе проведенных исследований, можно заключить, что у всех больных с терминальной стадией ХПН отмечалась патология органа зрения. У пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом, изменения органа зрения были связаны преимущественно с имеющейся артериальной гипертензией, системной полинейропатией, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, имеющимися колебаниями гидратации организма и гепаринизацией, необходимой для проведения гемодиализа. Все это проявлялось в умеренном снижении остроты зрения, ухудшении пространственно-временного восприятия, изменении состояния сетчатки глаз. У пациентов после трансплантации почки в раннем периоде наиболее часто выявлялся синдром «сухого глаза», обусловленный высокими дозами иммуносупрессантов, также сохранялись проявления ангиоретинопатии. У реципиентов почечного трансплантата в отсроченном периоде на фоне снижения и нормализации артериального давления отмечался регресс ангиопатии и ретинопатии, восстановление нервной проводимости. Однако на фоне длительного приема кортикостероидов чаще развивалась задняя субкапсулярная катаракта, что привело к снижению остроты зрения в 70% случаях и потребовало хирургического лечения у 30% пациентов. Также в отсроченном периоде у пациентов с пересаженной почкой чаще отмечались вирусные и бактериальные конъюнктивиты, что обусловлено необходимостью проведения постоянной иммуносупрессивной терапии. Однако серьезных вирусных и бактериальных поражений глаз выявлено не было, что говорит о достаточной профилактике и своевременном лечении осложнений ТП.

Таким образом, тщательный контроль АД у пациентов на заместительной почечной терапии препятствует прогрессированию ангиоретинопатии сетчатки для обеспечения наилучших зрительных функций. Трансплантация почки с полной компенсацией тХПН, нормализация АД и коррекция анемии приводят к частичному улучшению состояния сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Юргель Н.В., Бондарев С.В., Бебешко Е.В. Анализ некоторых аспектов обеспечения за-

- местительной почечной терапией и гемодиализом в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология 2010. № 3. С. 4–10.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг.: Отчет по данным регистра Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 3. С. 204–275.
 3. Малишевская Т.Н. Клинико-функциональная характеристика органа зрения у больных хронической почечной недостаточностью // Дисс. ... к. м. н., 2004.
 4. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 596–597.
 5. Пилотович В.С., Калачик О.В. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной терапии. 2009. С. 2–40.
 6. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Распространенность и характеристика хронической болезни почек в г. Москве (по данным московского городского нефрологического регистра) / IX Московская ассамблея «Здоровье столицы»: Тезисы докладов. 2010 г. С. 87–88.
 7. Томилина Н.А., Ким И.Г., Андрусев А.М., Бикбов Б.Т. Трансплантация почки как метод радикальной терапии терминальной хронической почечной недостаточности // Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы): Материалы конференции, 2007 г. С. 178–180.
 8. Руководство по трансплантации почки / Редактор Габриель М. Данович // Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Тверь, 2004. С. 14–15.
 9. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // Transplantation Proceedings. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ МАКРОИНКАПСУЛИРОВАННЫХ ПАРАТИРЕОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Хрыщанович В.Я.¹, Третьяк С.И.¹, Харламова А.Н.¹, Мохорт Т.В.¹, Богомазова Е.В.¹, Кузьменкова Е.И.², Кондратович В.А.³, Писаренко А.М.³, Романович А.В.⁴

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,

³ УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер»,

⁴ УЗ «4-я городская клиническая больница г. Минска», Республика Беларусь

Аллоотрансплантация макроинкапсулированных клеток паращитовидной железы является длительной терапевтической альтернативой в лечении тяжелых форм послеоперационного гипопаратиреоза. Подобная технология позволяет восполнить гормонодефицит путем имплантации клеток или ткани паращитовидной железы без применения иммуносупрессии. В настоящем сообщении приводятся сведения о возможности эффективного функционирования паратиреоидного аллотрансплантата у пациентки с тяжелым гипопаратиреозом, длительное время получавшей парентеральную заместительную терапию препаратами кальция. Макрокапсула, содержащая ~100 000 паратиреоцитов, была сконструирована из микропористой мембраны поливинилидендифторида (ПВДФ) и имплантирована в глубокую бедренную артерию. Функциональная активность трансплантата, прослеженная на протяжении 3 месяцев, позволила исключить парентеральное введение препаратов кальция и компенсировать течение заболевания.

Ключевые слова: гипопаратиреоз, аллотрансплантация, паратиреоцит.

ALLOTRANSPLANTATION OF MACROENCAPSULATED PARATHYROID CELLS IN SEVERE POSTSURGICAL HYPOPARATHYROIDISM: A CASE REPORT

Khryshchanovich V.Ja.¹, Tretyak S.I.¹, Kharlamova A.N.¹, Mochort T.V.¹, Bogomazova E.V.¹, Kuzmenkova E.I.², Kondratovich V.A.³, Pisarenko A.M.³, Romanovich A.V.⁴

¹ Belarusian State Medical University,

² Republic rehabilitation and balneotherapy centre,

³ Minsk clinical oncological hospital,

⁴ 4th Minsk clinical hospital.

The last therapeutic alternative in severe postsurgical hypoparathyroidism is allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells. With this technique, it is possible to implant cells or tissue of parathyroid origin to replace them in such patients, without immunosuppression. We report an allotransplant of parathyroid cells in a patient with continuous endovenous requirement of calcium to survive. The macroencapsulation was carried out with a polyvinylidene difluoride (PVDF). We implant ~100 000 parathyroid cells in the deep femoral artery. In this article, we show functionality of the graft for at least 3 months without requirement of endovenous calcium. We report this procedure as a therapeutical alternative in severe hypoparathyroidism.

Keywords: hypoparathyroidism, allotransplantation, parathyroid cell.

Статья поступила в редакцию 26.05.11 г.

Контакты: Хрыщанович Владимир Янович, к. м. н., ассистент кафедры хирургических болезней УО Белорусского государственного медицинского университета.

Тел. +375 172 87 86 52, **моб.** +375 29 624 55 78, **e-mail:** vladimirkh77@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Паратиреоидная аллотрансплантация является обоснованной и зачастую единственной терапевтической альтернативой для пациентов с тяжелыми формами послеоперационного гипопаратиреоза. Исследования, проведенные Tolloczko et al. [11], показали возможность выживания и функционирования пересаженной паратиреоидной ткани в течение 18 месяцев без применения иммуносупрессии. Однако основной проблемой подобных пересадок является реакция отторжения как следствие аллоиммунизации или воспалительного ответа с последующим развитием фиброза, что существенно сокращает продолжительность функционирования трансплантата.

С целью преодоления реакции отторжения и увеличения сроков жизнеспособности паратиреоидного трансплантата предпринимались попытки типирования пар «донор – реципиент» по гаплотипу и системе АВО. Кроме того, для предупреждения реакции отторжения была предложена методика микро- и макроинкапсуляции пересаживаемой ткани, принцип которой основан на создании механического барьера, препятствующего проникновению антител, комплемента и лейкоцитов и в то же время позволяющего беспрепятственно диффундировать нутриентам и гормонам [16]. Наши предыдущие исследования в отношении панкреатических островковых клеток и тироцитов показали, что в токе крови возможно долговременное сохранение жизнеспособности и функционирования ксеногенной ткани без использования иммуносупрессивной терапии, то есть сосудистое русло является одной из иммунологически привилегированных зон [13]. В настоящем сообщении представлено трехмесячное клиническое наблюдение за пациенткой, страдающей тяжелой формой послеоперационного гипопаратиреоза, которой была произведена аллотрансплантация макроинкапсулированных паратиреоцитов. Проведенное лечение позволило исключить парентеральное введение препаратов кальция, стабилизировать показатели сывороточной кальциемии, купировать основные симптомы заболевания на фоне сниженных дозировок пероральной заместительной терапии. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о возможности применения аллотрансплантации макроинкапсулированных паратиреоцитов как альтернативного метода лечения тяжелых форм гипопаратиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реципиентом была женщина 39 лет, которой в анамнезе (в возрасте 23 лет) выполнялась тотальная тиреоидэктомия по поводу тиреоидита Хашимото. Течение послеоперационного периода ослож-

нилось развитием тяжелой симптоматической гипокальциемии, потребовавшей ежедневного приема таблетированных препаратов кальция (1 000 мг), холекальциферола (400 МЕ), дигидротахистерола (48 капель), а также 1–2 раза в неделю внутривенного введения 40 мг кальция хлорида. Несмотря на проводимую заместительную терапию, сохранялись мышечные судороги и парестезии, а уровень общего сывороточного кальция не превышал 1,22 ммоль/л. Концентрация паратгормона в периферической крови составила 6,87 пг/мл. Парентеральное введение кальция хлорида неоднократно осложнялось развитием длительно не заживающих некрозов мягких тканей верхних и нижних конечностей. Компьютерная томография головного мозга выявила кальцификацию базальных ганглиев.

Учитывая тяжелое течение послеоперационного гипопаратиреоза и неэффективность заместительной терапии, было принято решение о проведении аллотрансплантации макроинкапсулированных и криоконсервированных паратиреоцитов, полученных из паратиреоидной ткани живого неродственного донора (мужчина в возрасте 27 лет), страдающего вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической почечной недостаточности [2]. Фрагмент каждой из удаленных гиперплазированных паращитовидных желез подвергался патоморфологическому исследованию. Результаты сывороточного серологического исследования исключили контаминацию донора вирусами иммунодефицита, гепатита В и С, *Treponema pallidum*.

Выделение, обработка донорской паратиреоидной ткани и культивирование клеток проводились в асептических условиях в ламинарном боксе. Образцы железы доставлялись в лабораторию в транспортной среде на основе DMEM, содержащей 10% сыворотку и антибиотики (гентамицин – 100 мкг/мл, пенициллин – 100 МЕ/мл). Время хранения биоматериала до посева клеток составило не более 5 часов при температуре +4 °С. Выделение клеточной биомассы осуществляли путем механического измельчения ткани до фрагментов размером 0,1–2 мм³, а также ферментативной обработки коллагеназой II типа (1%), трипсином (0,25%), ДНК-азой (0,01%). Время инкубации с ферментами составило 18 часов при 4 °С, затем 10 минут при 37 °С. Длительность криоконсервации паратиреоцитов до пересадки – 30 суток. Концентрация паратгормона в культуральной жидкости после размораживания – 1385–5000 пг/мл. Последующее культивирование паратиреоцитов подтвердило микробиологическую чистоту и стерильность трансплантата.

Макрокапсулу конструировали в виде цилиндрической трубки длиной 15–20 мм и наружным диаметром 3–4 мм из микропористой мембраны поливи-

нилидиндифторида (ПВДФ) толщиной 157 ± 2 мкм, диаметром пор $0,55\text{--}1,37$ мкм и пористостью 28,2%, после чего $\sim 100\ 000$ паратиреоцитов путем инъекционного введения помещали в просвет капсулы. Под спинно-мозговой анестезией инкапсулированный трансплантат имплантировали в просвет глубокой бедренной артерии с последующей пластикой артериотомического отверстия PTFE-заплатой. Пройодимость артерии подтверждали пальпаторно в конце операции, а также в послеоперационном периоде при помощи ультразвуковой доплерографии. В посттрансплантационном периоде осуществляли лабораторный контроль сывороточных показателей кальциемии, фосфатемии, паратгормона (Roche, PTH-DRG).

Исследование было выполнено в рамках государственного научно-технического проекта «Разработать и внедрить способ хирургического лечения больных гипотиреозом и гипопаратиреозом путем трансплантации тироцитов и паратиреоцитов» (№ госрегистрации 20101562), проведение которого было одобрено этическим комитетом УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска» после получения информированного согласия пациентки на проведение хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10-е сутки. Умеренный болевой синдром в области раны в течение первых трех суток после операции купировали назначением противовоспалительных препаратов (кетопрофен 100 мг внутримышечно 3 раза в сутки). Профилактику артериальных тромботических осложнений осуществляли путем подкожного введения низкомолекулярного гепарина в течение 5 суток (фрагмин 5 000 ЕД/сутки).

На рис. изображена динамика послеоперационных показателей кальциемии и паратгормона. Показатели общего сывороточного кальция в течение первых 30 суток после операции колебались в пределах $1,22\text{--}1,7$ ммоль/л, к 39-м суткам – $1,65$ ммоль/л, к 47-м суткам – $1,9$ ммоль/л. Через 7 суток после пересадки концентрация паратгормона составила $5,8$ пг/мл, однако уже на 33-и сутки увеличилась до $12,3$ пг/мл, а на 90-е сутки послеоперационного периода – до $21,15$ пг/мл, что явилось основанием для прекращения парентерального введения кальция и двукратного снижения дозировки таблетированных препаратов заместительной терапии. В посттрансплантационном периоде показатели сывороточного фосфора снизились с $1,97$ до $1,66$ ммоль/л, что свидетельствовало об адекватном влиянии паратгормона на процессы почечной реабсорбции.

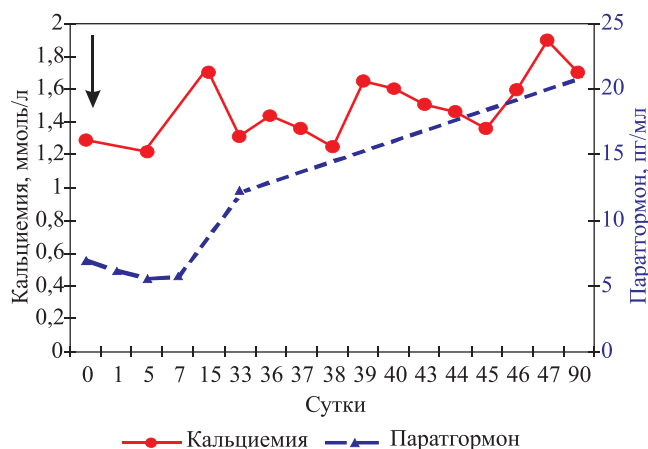


Рис. Показатели общего сывороточного кальция (непрерывная линия) и паратгормона (пунктирная линия) у пациентки с тяжелым послеоперационным гипопаратиреозом после аллотрансплантации макроинкапсулированных паратиреоцитов. Стрелкой указан момент трансплантации

Симптомы гипокальциемии на протяжении всего периода наблюдения манифестировали однократно (33-и сутки после операции), а их развитию предшествовали диспепсические расстройства – боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота, многократная рвота. Следует отметить, что уровни сывороточного кальция не коррелировали с показателями паратгормона, что можно объяснить нерегулярным пероральным приемом препаратов кальция вследствие периодически возникавших эпизодов гастродуоденита. Ультразвуковая доплерография, выполненная через 3 месяца после операции, подтвердила проходимость глубокой бедренной артерии в месте имплантации капсулы с паратиреоцитами без существенных нарушений гемодинамики: диаметр основного ствола глубокой бедренной артерии и ее ветвей I порядка на стороне оперативного вмешательства составил $5,5$ и $4,3$ мм соответственно (линейная скорость кровотока – 36 и 50 см/с) vs $5,6$ и $4,4$ мм на противоположной стороне (линейная скорость кровотока – 82 и 52 см/с).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тотальная тиреоидэктомия является стандартным оперативным вмешательством, выполняемым по поводу рака щитовидной железы. В последнее время отмечается расширение показаний к выполнению тотальной тиреоидэктомии у пациентов с доброкачественными тиреоидными заболеваниями, включая тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса, с невысокими показателями послеоперационных осложнений. Тем не менее после подобных операций послеоперационный гипопаратиреоз развивается у $1,5\text{--}2,5\%$ пациентов. В большинстве случаев положительный клинический эффект оказыва-

ет традиционная заместительная терапия таблетированными препаратами кальция и витамина Д, однако у некоторых пациентов вследствие персистирующей тетании возникает необходимость в частых госпитализациях и парентеральном введении хлорида или глюконата кальция [9]. Вместе с тем следствием длительной медикаментозной терапии гипопаратиреоза может быть развитие гастрита, уrolитиаза, нефрокальциноза, кальцифилаксии, которые существенно снижают качество жизни пациентов. Таким образом, лечение целого ряда пациентов с гипопаратиреозом требует поиска постоянной терапевтической альтернативы, которая бы позволила эффективно восстановить паратиреоидную функцию, исключить или сократить объем заместительной медикаментозной терапии, а также уменьшить количество ее осложнений. Последнее обстоятельство особенно важно, поскольку, по данным экспериментальных исследований, использование синтетического паратгормона в лечении гипопаратиреоза сопряжено с риском развития остеосаркомы [7].

В связи с этим паратиреоидная трансплантация выгодно отличается от уже существующих методов лечения гипопаратиреоза, но до настоящего времени накоплен совсем небольшой клинический опыт подобных пересадок. С целью преодоления реакции отторжения путем снижения иммуногенности трансплантата предпринимались попытки HLA-типирования, облучения и культуральной модификации клеток. Поскольку перманентный гипопаратиреоз в очень редких случаях представляет угрозу для жизни пациента, применение иммуносупрессивной терапии крайне нежелательно. Максимальная продолжительность функционирования паратиреоидного аллотрансплантата (13 лет) была зафиксирована у пациента, страдающего хронической почечной недостаточностью, которому производилась пересадка почки и паратиреоидной ткани с последующей иммуносупрессией [1, 12]. Tolloczko et al. [10] осуществили пересадку культивированных аллогенных паратиреоцитов под фасцию недоминирующего предплечья 44 пациентам с предварительным определением концентрации паратгормона в культуральной жидкости, уровня экспрессии МНС-антигенов и HLA-типированием. В одном случае длительность функционирования трансплантата без применения иммуносупрессии достигла 18 месяцев, однако потребность в заместительной терапии препаратами кальция осталась на исходном уровне. В 1983 г. впервые возникла идея о необходимости инкапсуляции-иммунопротекции паратиреоидной ткани с целью предотвращения реакции отторжения и увеличения периода жизнедеятельности трансплантата [8]. Указанная концепция предполагала предтрансплантационную иммубилизацию клеток или ткани в гелевые микросфе-

ры, представляющие собой молекулярный фильтр до 150 кД, создающий механический барьер для иммуноглобулинов, компонентов комплемента и иммунокомпетентных клеток реципиента и вместе с тем не препятствующий транспорту нутриентов и продуктов клеточной секреции. Однако большинство подобных микрокапсул провоцируют развитие неспецифического воспалительного ответа с последующим перикапсулярным фиброзом и неминуемым снижением функциональной активности трансплантата.

Hasse et al. [5] одними из первых выполнили аллотрансплантацию совместимых по системе АВО микроинкапсулированных паратиреоцитов в плечелучевую мышцу двум пациентам с тяжелым гипопаратиреозом. В течение 3 месяцев после имплантации 20 альгинат-гелевых микросфер отмечалось постепенное повышение концентрации паратгормона и кальция в сыворотке крови реципиентов. В то же время сотрудники этой же исследовательской группы Zimmerman et al. [17] сообщили о дисфункции трансплантата через 3 месяца после внутримышечной пересадки. Несмотря на то что еще на протяжении 1 года наблюдалось некоторое увеличение концентрации паратгормона (Casonova-тест) в периферической крови одной из верхних конечностей (место трансплантации), гистологическое исследование соответствующих образцов, взятых с согласия одного из пациентов, не обнаружило даже следов как паратиреоидной ткани, так и микросфер. По мнению авторов, столь парадоксальные результаты могли быть обусловлены биodeградацией альгината и/или миграцией микрокапсул. Несколько позже Ulrich et al. [15] создали микрокапсулы из целлюлозосодержащих гелей и сообщили о повышении уровня паратгормона (цифровые данные не указываются) и уменьшении на 50% потребности в заместительной терапии препаратами кальция у одного из двух пациентов, которым была произведена паратиреоидная аллотрансплантация. Необходимо отметить, что авторы не приводят сведений о количестве имплантированных микросфер.

Накопленный к настоящему времени относительно небольшой опыт паратиреоидной аллотрансплантации не позволяет провести сравнительный анализ эффективности разных иммуноизолирующих подходов. Некоторые исследователи производили микроинкапсуляцию предварительно культивированных *in vitro* клеток, что приводило к уменьшению их иммуногенности посредством элиминации антигенов I и II классов гистосовместимости. По мнению других авторов, более предпочтительной является трансплантация нативной или криоконсервированной паратиреоидной ткани, поскольку строгая клеточная селекция может приводить к нарушению эндокринной функции паратиреоцитов

вследствие диссоциации межклеточных взаимодействий и снижению чувствительности кальциевых рецепторов [4].

В настоящее время важное значение придается физико-химическим характеристикам микропористых полимерных материалов, используемых для макроинкапсуляции клеточных трансплантатов. К традиционным проблемам, связанным с инкапсуляцией, относятся воспалительная реакция окружающих тканей на имплантируемый материал, рациональный выбор и стандартизация оптимального диаметра пор, химическая нестабильность пористых материалов в биологической среде [18]. В этой связи необходимо отметить, что недостаточно длительная стабильность иммуноизолирующего материала присуща, как правило, для альгинат-поли-L-лизинных микрокапсул. Учитывая постимплантационный некроз и разрушение ~60% клеток в процессе криоконсервации, некоторые авторы рекомендуют идти по пути инкапсуляции большего количества клеточной биомассы для достижения длительного терапевтического эффекта пересадки [14].

Несмотря на определенные положительные результаты клеточной аллотрансплантации с использованием полимерных микрокапсул, в проведенном исследовании мы изучили эффективность макроинкапсуляции криоконсервированных паратиреоцитов, полученных от живого неродственного и несовместимого донора. В результате клинического применения разработанной технологии у пациентки с тяжелым гипопаратиреозом нами были получены объективные доказательства функционирования паратиреоидного трансплантата в течение 3 месяцев: повышение концентрации паратгормона и двукратное снижение дозировки таблетированных препаратов заместительной терапии. Ультразвуковое ангиосканирование артерий в области вмешательства через 3 месяца после операции выявило фиксированный трансплантат в просвете глубокой бедренной артерии, признаков тромбоза и сужения артерии отмечено не было. Опираясь на результаты собственных исследований, можно утверждать, что артериальное сосудистое русло как место для имплантации инкапсулированных паратиреоцитов обладает достаточными иммунопротективными свойствами, поскольку неповрежденная интима является мощным гистогематическим барьером, который обеспечивает нестандартный иммунный ответ на пересаженную ткань, что в конечном итоге позволяет длительно сохраняться чужеродной ткани в организме реципиента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, в перспективе аллотрансплантация макроинкапсулированных паратирео-

цитов может стать методом выбора в лечении тяжелых форм гипопаратиреоза. Наряду с невысокой травматичностью оперативного вмешательства и возможностью его выполнения в большинстве хирургических стационаров, дополнительным преимуществом разработанного способа является возможность проведения повторных пересадок в случае снижения функциональной активности паратиреоидного трансплантата. Дальнейшего изучения требуют вопросы, касающиеся пористости, биосовместимости и длительной стабильности микропористых мембран, а также необходимости МНС- и АВО-типирования пар «донор – реципиент» и потребности в иммуносупрессии [6, 3]. Разработанная нами технология макроинкапсуляции аллогенных паратиреоцитов с последующей их имплантацией в артериальное сосудистое русло позволила существенно увеличить сроки функционирования клеточного трансплантата, не применяя иммуносупрессию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alfrey E.J., Perloff L.J., Asplund M.W. et al.* Normocalcemia thirteen years after successful parathyroid allografting in a recipient of a renal transplant // *Surgery*. 1992. Vol. 111. P. 234.
2. *Cabané P., Oviedo S., Romero C. et al.* Primary culture and immortalization of parathyroid cells to cell transplant in postsurgical hypoparathyroidism // *Rev Chil Cirugía*. 2003. Vol. 55. P. 617.
3. *Cabané P., Rossi R., Oviedo S. et al.* Establecimiento de la primera línea celular de paratiroides humana // *Rev Hospital Clínico U de Chile*. 2006. Vol. 17. P. 13.
4. *Cabané P., Gac P., Amat J. et al.* Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report // *Transplant Proc.* 2009. Vol. 41. P. 3879–3883.
5. *Hasse C., Klöck G., Schlosser A. et al.* Parathyroid allotransplantation without immunosuppression // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 1296.
6. *Mallet A., Korbitt G.* Alginate modification improves long-term survival and function of transplanted encapsulated islets // *Tissue Eng.* 2008. Vol. 14. P. 1.
7. *Sato M., Ma L., Hock J.M. et al.* Skeletal efficacy with parathyroid hormone in rats was not entirely beneficial with long-term treatment // *J. Pharmacol Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. P. 304.
8. *Sollinger H., Mack E., Cook K. et al.* Allotransplantation of human parathyroid tissue without immunosuppression // *Transplantation*. 1983. Vol. 36. P. 599.
9. *Tartaglia F., Giuliani A., Sgueglia M. et al.* Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy // *Am. J. Surgery*. 2005. Vol. 190. P. 424.
10. *Tolloczko T., Wozniwicz B., Sawicki A. et al.* Cultured parathyroid cell transplantation without immunosuppression in the treatment of surgical hypoparathyroidism // *Transplant. Proc.* 1994. Vol. 26. P. 1901.

11. *Tolloczko T., Wozniewicz B., Sawicki A. et al.* Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives // *Transplant. Proc.* 1997. Vol. 29. P. 998.
12. *Torregosa N., Rodríguez J.M., Llorente S. et al.* Definitive treatment of persistent hypoparathyroidism: parathyroid allotransplant // *Cir. Esp.* 2004. Vol. 75. P. 97.
13. *Tretyak S.I., Prochorov A.V., Khryshchanovich V.J. et al.* Long-term preservation of vitality of the xenogenic thyrocytes in the recipient after their transplantation into the blood stream // *Advances in Medical Sciences.* 2008. Vol. 53 (1). P. 76–79.
14. *Ulrich F., Steinmüller T., Rayes N. et al.* Cryopreserved human parathyroid tissue: cell cultures for in vitro testing of function // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 666.
15. *Ulrich F., Klupp J., Thurmer F. et al.* Allotransplantation of encapsulated human parathyroid tissue in patients with permanent hypoparathyroidism // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. P. 79.
16. *Uludag H., De Vos P., Tresco P.A.* Technology of mammalian cell encapsulation // *Adv Drug Deliv Rev.* 2000. Vol. 42. P. 29.
17. *Zimmermann U., Cramer H., Jork A. et al.* Microencapsulation based cell therapy // In G. Reed, H.-J. Rehm (eds): *Biotechnology.* 2001. Vol. 10. Weinheim, Germany: Wiley-VCH. P. 547.
18. *Zimmermann U., Thürmer F., Cork A. et al.* A novel class of amitogenic alginate microcapsules for long-term immunisolated transplantation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001. Vol. 944. P. 199.

МИНИМИЗАЦИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Резник О.Н., Тутин А.П., Ульянкина И.В.

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

В статье приводятся результаты 24-месячного исследования различных схем иммуносупрессивной терапии, направленных на минимизацию нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина. Приводятся показания к раннему назначению ингибитора пролиферативного сигнала (эверолимус) для профилактики развития хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов почек, полученных от доноров с расширенными критериями. Сравниваются двухлетние результаты пересадок почек с применением стандартных схем иммуносупрессии и конверсией на эверолимус.

Ключевые слова: донор с расширенными критериями, ингибиторы кальциневрина, эверолимус, нулевая биопсия.

IMMUNOSUPPRESSION MINIMIZATION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Reznik O.N., Tutin A.P., Ulyankina I.V.

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

The article presents the results of a 24-month study of various schemes of immunosuppressive therapy aimed at minimizing the nephrotoxic effects of calcineurin inhibitors. There are set the indications to the early postoperative conversion to an inhibitor of the proliferative signal (Everolimus) for the prevention of chronic transplant nephropathy in recipients kidney obtained from expanded criteria donors. We compare the results of two-year kidney transplants using standard immunosuppression and conversion to Everolimus.

Key words: expanded criteria donors (ECDs), calcineurin inhibitors, everolimus, zero-biopsy.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП), являясь единственным радикальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности, обеспечивает оптимальный уровень медико-социальной реабилитации и высокое качество жизни реципиентов, практически не отличающиеся от такового в общей популяции [2, 18, 28, 41].

Наиболее значительные успехи в ТП связаны с внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов: ингибиторов кальциневрина (ИКН), микофенолатов, новых препаратов моноклональных антител в качестве индукционной терапии [4]. За последние 25 лет, с началом использования циклоспорина А в 1983 году, число транс-

плантатов, сохраняющих функцию через год после операции, выросло с 50 до 90% [15]. Однако успехи клинической нефротрансплантологии относятся главным образом к первым годам после операции, тогда как показатели длительной выживаемости трансплантатов в отдаленном периоде остаются незначительными. По данным различных международных регистров (США, Европы, Австрии), к 10–15 годам выживаемость трансплантатов составляет около 50% и даже ниже, в основном за счет развития и прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) [33]. Аналогичные отдаленные результаты ТП получены и в ФГУ ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова, г. Москва [3]. К 10 годам после ТП продолжают функциони-

Статья поступила в редакцию 03.10.11 г.

Контакты: Резник Олег Николаевич, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Тел. 8 921 935 51 91, e-mail: onreznik@yahoo.com

ровать только 44,5% трансплантатов [2]. Период полужизни почечного трансплантата в среднем не превышает 7,2 года [28, 32]. Эти показатели остаются постоянными на протяжении длительного времени, поскольку свой вклад в развитие ХТН вносит токсичность самих иммуносупрессантов, которая зависит как от дозы, так и от механизма действия данных препаратов [8, 10, 13, 36, 40].

Таким образом, необходимо отметить наличие парадокса в современной практике трансплантации почек – отсутствие существенного улучшения отдаленных результатов пересадки почки за счет нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина и развития ХТН, несмотря на двукратное повышение 1–2-летней выживаемости трансплантатов [6]. Снижение периода полужизни трансплантата за счет токсичности иммуносупрессантов становится особенно актуальным в связи с постоянно возрастающим дефицитом донорских органов. Поэтому проблема предупреждения СНИ-нефротоксичности и её лекарственная коррекция находятся в настоящее время в центре внимания врачей-трансплантологов [6, 7, 13, 27].

Дефицит донорских органов в трансплантации почек привел к тому, что происходит расширение пула доноров за счет постоянно возрастающего использования тактики изъятия почек от доноров с расширенными критериями (ДРК) – «expanded criteria donors», асистолических доноров и доноров пожилого возраста [15, 16, 29, 32]. Как считает большинство нефрологов, почки, полученные от пожилых пациентов, не являются идеальными: происходит снижение кортикальной почечной массы, сопутствующее гипертензивное повреждение, что в конечном итоге приводит к снижению почечной функции трансплантата [26, 28]. Возраст донора старше 60 лет увеличивает риск дефектной почечной функции на 70% [30].

Пересадка от субоптимальных доноров показана в первую очередь пациентам старшей возрастной группы [11, 14, 19]. Результатом многих репрезентативных ретроспективных исследований стало формирование в США в 2002 году специального национального листа ожидания реципиентов почек от доноров с расширенными критериями, куда входит до 47% всех реципиентов [19, 20, 33, 37, 38, 41].

Среди диализной популяции всех стран мира и в России значительно возросла доля пожилых пациентов. По данным регистра Российского диализного общества, в нашей стране доля диализных пациентов от 65 и более лет составила 10%, от 55 до 64 лет – 19,1% [1]. По данным исследования, проведенного в 2009 г., из 1009 больных, получающих лечение в муниципальных гемодиализных центрах Санкт-Петербурга, треть – это пациенты в возрасте от 60 до 80 лет [5].

В связи с возрастанием доли трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, становится актуальным вопрос о выработке правильной тактики применения новых схем иммуносупрессии [9]. Почечный трансплантат со сниженным функциональным резервом более чувствителен к токсическому воздействию ингибиторов кальциневрина (ИКН), что требует снижения дозы иммуносупрессии [12, 21, 26], поэтому пациентам, получившим субоптимальный трансплантат, показан индивидуальный подход к иммуносупрессии, снижение эффекта нефротоксичности ИКН [22, 34].

Трансплантационными нефрологами предпринимаются попытки применения иммуносупрессивных схем с включением m-TOR-ингибиторов для данной группы реципиентов [25]. Это позволяет снизить уровень циклоспорина в крови, снижая таким образом его нефротоксичность без ущерба для общей эффективности иммуносупрессии [17, 23, 24, 31, 35, 39].

Несмотря на накопленный клинический опыт, в настоящее время отсутствует четкий алгоритм использования комбинации циклоспорина (ЦсА) и Сертикана в различных клинических ситуациях. Кроме того, на сегодняшний день опыт раннего применения комбинации ЦсА и Сертикана в отечественной практике незначителен. Поиски адекватных решений в области различных режимов иммуносупрессии, позволяющих снизить нефротоксичность ИКН и предупредить развитие ХТН, являются нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

Цель исследования: изучение возможности увеличения результативности и эффективности трансплантации почек, в том числе полученных от доноров с расширенными критериями, за счет оптимизации схем иммуносупрессии.

В ходе исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить показатели раннего послеоперационного периода у реципиентов трансплантатов, полученных от стандартных доноров, в зависимости от начальных дозировок препаратов традиционной иммуносупрессии.
2. Показать влияние инициального снижения стандартных доз ИКН и других компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов почки, получивших трансплантат от стандартных доноров, на отдаленные результаты пересадки.
3. Определить показания к раннему назначению Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями в зависимости от донорских характеристик, разработать протокол иммуносупрессии с ранним назначением Эверолимуса и снижением доз Сандиммуна Неорала.

4. Исследовать влияние раннего назначения Эверолимуса и одновременной редукции дозы циклоспорина на функцию трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.
5. Сравнить результаты пересадки почек у реципиентов, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями с применением новых разработанных схем иммуносупрессии и без них, показать преимущество новых режимов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены клинические наблюдения и исследования, проведенные у 168 реципиентов трупной почки, перенесших трансплантацию с 2002-го по 2009 гг., в том числе у 41 реципиента, которые получили трансплантат от доноров с расширенными критериями. Период наблюдения за реципиентами почечных трансплантатов составил не менее 24 месяцев.

В **первую группу** были включены реципиенты (n = 127), получившие трансплантат от стандартных доноров. Группа была разделена на две подгруппы. Основными отличительными признаками подгруппы сравнения и исследуемой подгруппы стали целевые показатели концентрации (C0) Сандиммуна Неорала, а также дозировки Сандиммуна Неорала и стероидов (табл. 1).

Учитывая увеличение использования для пересадки почек доноров с расширенными критериями, в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе был сформирован особый лист ожидания из потенциальных реципиентов гемодиализных центров Санкт-Петербурга от 55 лет и старше, а также пациентов с трудностями формирования сосудистого гемодиализного доступа. Для определения оптимального выбора реципиента и иммуносупрессивной терапии в практику работы нами был внедрен обязательный про-

токол выполнения и экстренной оценки «нулевой» биопсии трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями. «Zero-biopsy», или «нулевая» биопсия, выполнена у всех 22 доноров с расширенными критериями. Все исследования «нулевых» биопсий выполнены в экстренном порядке патоморфологом Центра органного донорства, а их оценка – трансплантационным нефрологом с учетом клинических данных о доноре и реципиенте. Базируясь на данных литературы и собственном опыте, нами была разработана балльная система оценки дегенеративных изменений в почках для алгоритма принятия решений при выборе реципиента или отказе от выполнения трансплантации. Схема оценки морфологических изменений в донорском трансплантате представлена в табл. 2.

Оценка патоморфологических изменений в «нулевой» биопсии донора служила не столько способом выбором вида операции, сколько позволяла определить вид иммуносупрессивной терапии.

В зависимости от донорских характеристик была сформирована **вторая группа** реципиентов (n = 41), получивших почечный трансплантат от доноров с расширенными критериями и принимающих терапию на основе ИКН, микофенолатов и стероидов. Один из парных трансплантатов от доноров с расширенными критериями получили реципиенты, прооперированные в Городской больнице № 31, в дальнейшем включенные в подгруппу сравнения (n = 19). Стандартная иммуносупрессивная терапия пациентов подгруппы сравнения включала в себя ЦсА, микофенолаты и стероиды. Исследуемую подгруппу составили 22 реципиента, получивших другую почку от ДРК, прооперированных в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе с иммуносупрессивной терапией, основанной на раннем назначении Эверолимуса (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика первой группы пациентов: исследуемая подгруппа и подгруппа сравнения (реципиенты почек от стандартных доноров)

Показатели	Подгруппа сравнения (n = 55)	Исследуемая подгруппа (n = 72)	p
Возраст (средний), лет	43,2 ± 8,4	43,0 ± 8,7	>0,05
Пол м/ж	34 (61%) / 21(39%)	45 (62%) / 27 (38%)	>0,05
Первичное заболевание почек:			
хронический гломерулонефрит	48 (89%)	66 (92%)	>0,05
поликистоз	6 (11%)	6 (8%)	>0,05
Гемодиализ	50 (90%)	65 (90%)	>0,05
Перитонеальный диализ	5 (10%)	7 (10%)	>0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	4,4 ± 3,7	3,4 ± 2,1	>0,05
Начальная доза Неорала, мг/кг/сут	6–8	5–6	
Начальная доза Метипреда, мг/кг/сут	0,6–0,8	0,4–0,5	
Целевая концентрация Неорала (1-й месяц), нг/мл	220–250	180–200	
Целевая концентрация Неорала (3-й месяц), нг/мл	200–220	180–160	
Целевая концентрация Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	70–100	

Как следует из основных характеристик 2-й группы, реципиенты исследуемой подгруппы дольше получали заместительную почечную терапию гемодиализом, были старше и, следовательно, более чувствительны к побочным эффектам ИКН. Можно было предположить, что отдаленные результаты трансплантации в исследуемой подгруппе должны были бы отличаться худшей динамикой показателей послеоперационного периода. Учитывая это, реципиентам исследуемой подгруппы изначально назначалась более низкая дозировка ИКН и стероидов в отличие от реципиентов подгруппы сравнения. В дальнейшем, согласно разработанной схеме иммуносупрессивной терапии, в исследуемой под-

группе была назначена схема иммуносупрессии с ранней конверсией (через 3 месяца) на Эверолимус и снижением дозировки циклоспорина в 2 раза:

- начиная с 90-го дня после ТП проводилась конверсия от ММФ на Эверолимус;
- изначально назначаемая дозировка Эверолимуса составляла 1,5 мг/сут, целевая концентрация находилась в пределах 3–8 нг/мл;
- одновременно с назначением Эверолимуса происходило снижение дозировки Сандиммуна Неорала сразу на 50%, затем в соответствии с целевой концентрацией. Целевая концентрация циклоспорина (Т0) составляла 50 нг/мл, через год – 30 нг/мл;

Таблица 2

Полуколичественный метод оценки нулевой биопсии

Степень выраженности, баллы	Общий гломерулосклероз	Атрофия канальцев	Интерстициальный фиброз	Сужение просвета артерий и артериол
0	Отсутствие склерозированных клубочков в трех биопсиях	Отсутствует	Нет участков почечной ткани, замещенной фиброзом	Просвет сосудов без изменений
1	<20% склерозированных клубочков	<20% пораженных канальцев	<20% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет <30%
2	От 20 до 50% склерозированных клубочков	От 20 до 50% пораженных канальцев	От 20 до 50% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на 30–50%
3	>50% склерозированных клубочков	>50% пораженных канальцев	>50% почечной замещено соединительной тканью	Утолщение стенки сосуда, суживающее просвет на 50% и более

Примечание. Оценка результатов производилась следующим образом: 0–4 балла – почка пригодна для трансплантации; 5–8 баллов – почка сомнительно пригодна для трансплантации; 8 баллов и более – почка не пригодна для трансплантации.

Таблица 3

Сравнительная характеристика подгрупп реципиентов, получивших парный трансплантат от донора с расширенными критериями

Показатели	Подгруппа сравнения (n = 19)	Исследуемая подгруппа (n = 22)	p
Возраст (средний), лет	44,73 ± 6,35	56,45 ± 7,91	<0,05
Пол м/ж	7 (37%)/12 (63%)	10(45%)/12(55%)	>0,05
Первичное заболевание почек: хронический гломерулонефрит	16 (84%)	18 (81%)	>0,05
поликистоз	3 (16%)	4 (19%)	>0,05
Вид диализа: гемодиализ	16 (84%)	18 (81%)	>0,05
перитонеальный диализ	3 (16%)	4 (19%)	>0,05
Срок нахождения на диализной терапии, лет	3,94 ± 1,94	6,36 ± 2,57	<0,05
Начальная доза Неорала, мг/кг/сут	7–8	5–6	
Начальная доза Метипреда, мг/кг/сут	0,7	0,4	
Целевые показатели концентрации Неорала (1-й месяц), нг/мл	200–230	180–160	
Целевая концентрация Неорала (через месяц после конверсии), нг/мл	200–150	50–60	
Целевые показатели концентрации Неорала (24-й месяц), нг/мл	150–100	30–40	

- проводилась программа постепенной минимизации дозы стероидов у пациентов исследуемой подгруппы;
- определение концентрации Сандиммуна Неорала и Эверолимуса проводилось по следующему алгоритму: в 1-й месяц – 2 раза в неделю, во 2-й месяц – 1 раз в 2 недели, далее – 1 раз в месяц.

Клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента и функционального состояния АТП в течение первых 3–5 недель после операции осуществляется в условиях стационара, в последующем, как правило, амбулаторно. Биопсия ПТ, полученных от доноров с расширенными критериями, выполнялась в соответствии с протоколом исследования – на 7-е сутки, через 3 месяца и через год после трансплантации. По показаниям биопсия выполнялась внепланово. Данные ПБ в основном определяли тактику и коррекцию иммуносупрессии. Результаты пункционной биопсии позволяли определить причину ранней дисфункции почечного трансплантата (острый канальцевый некроз, криз отторжения), выявлять наличие иммунологического конфликта и определять нефротоксичность СуА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно цели исследования, одной из задач являлось изучение показателей раннего и позднего послеоперационного периодов у реципиентов, получивших стандартный трансплантат и трансплантат от донора с расширенными критериями, в зависимости от дозировок иммуносупрессивной терапии.

В результате применения различных схем дозирования ИКН наблюдалось различие в показателях концентрации Сандиммуна Неорала (Т0) в течение всего периода наблюдения в контрольной и исследуемой подгруппах реципиентов 1-й группы (n = 127), получивших трансплантат от стандартного донора и принимающих иммуносупрессивную терапию на основе Сандиммуна Неорала. Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала за 24 месяца наблюдения представлена на рис. 1.

В ходе исследования выяснилось, что раннее снижение стандартных дозировок Сандиммуна Неорала не приводило к статистически значимым результатам в частоте возникновения кризов отторжения трансплантатов в сравниваемых подгруппах. Так, в течение всего периода наблюдения (24 месяца) в подгруппе сравнения частота кризов отторжения составила 16 и 15% в исследуемой подгруппе; $p > 0,05$.

Другим существенным результатом редукции стартовых доз ИКН в исследуемой подгруппе стало достоверное снижение показателей креатинина

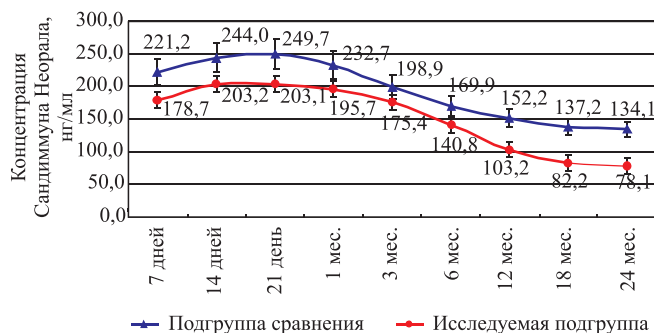


Рис. 1. Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала (Т0) у реципиентов 1-й группы в зависимости от срока послеоперационного периода

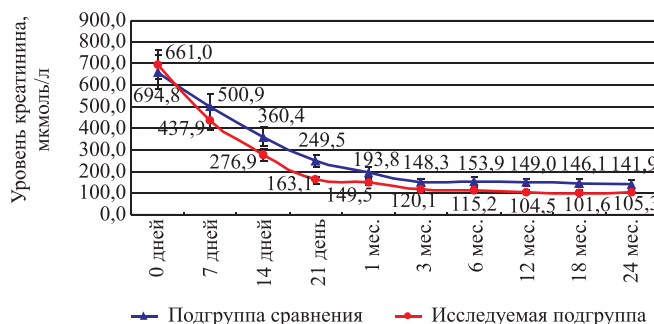


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей креатинина в сыворотке крови реципиентов 1-й группы

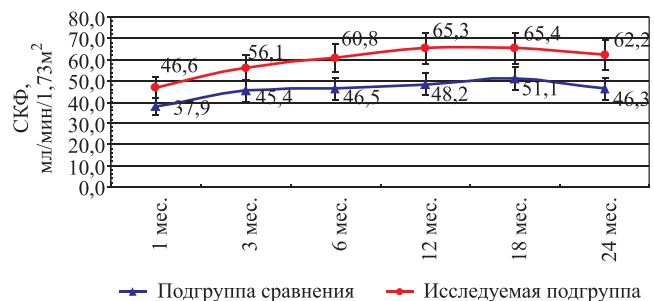


Рис.3. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD формула) у реципиентов 1-й группы, ($p < 0,05$)

в сыворотке крови пациентов, по сравнению с контрольной подгруппой, начиная с 14-х суток после трансплантации почки и до 24 месяцев наблюдения (рис. 2).

Другим не менее значимым параметром функции трансплантата стал показатель скорости клубочковой фильтрации, рассчитанный по MDRD-формуле, который значимо отличался с первого месяца после трансплантации. Различия в показателях скорости клубочковой фильтрации представлены на рис. 3.

Обе подгруппы были сопоставимы по количеству хирургических осложнений, которые наблюдались у 9 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе и у 10 (18%) реципиентов в подгруппе срав-

нения. Количество случаев криза отторжения составило 11 (15%) и 9 (16%) соответственно. В послеоперационном периоде немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 43 (60%) реципиентов в исследуемой подгруппе и у 34 (62%) реципиентов в подгруппе сравнения. Отсроченная функция наблюдалась у 29 (40%) и 21 (38%) реципиента соответственно.

Выживаемость реципиентов и трансплантатов в группе реципиентов, получивших трансплантат от стандартных доноров, рассчитывалась по формуле Kaplan–Maier. Результаты выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов представлены на рис. 4, 5.

В ходе исследования было выявлено, что мини-мизация ИКН в группе реципиентов почек, полученных от стандартных доноров, приводит не только к улучшению результатов раннего послеоперационного периода, но и к улучшению отдаленных результатов трансплантации.

Рассмотрим основные характеристики показателей послеоперационного периода у реципиентов 2-й группы, получивших трансплантат от доноров с расширенными критериями. Все пациенты 2-й группы изначально получали следующую иммуносупрессивную терапию: Сандиммун Неорал, микофенолаты, стероиды. Концентрация ИКН в подгруппе сравнения через месяц после трансплантации составила $215,25 \pm 23,93$ нг/мл, в исследуемой подгруппе – $181,10 \pm 18,63$, $p < 0,05$. В подгруппе сравнения стартовая дозировка Сандиммуна Неорала составила 529 ± 135 мг/сут, а в исследуемой подгруппе равнялась 410 ± 51 мг/сут, $p < 0,05$. Начиная с 90-х суток в исследуемой подгруппе дозировка Сандиммуна Неорала была снижена в 2 раза и составила 120 ± 20 мг/сут. Через месяц после снижения дозировки ИКН и конверсии на Эверолимус концентрация Сандиммуна Неорала в контрольной подгруппе была значительно больше ($162,12 \pm 18,36$ нг/мл), чем в исследуемой подгруппе ($48,12 \pm 12,34$ нг/мл), $p < 0,05$. Через 12 месяцев после ТП концентрация Неорала в подгруппе сравнения в среднем составила $138,52 \pm 12,09$ нг/мл, в исследуемой подгруппе $34,38 \pm 4,42$ нг/мл, ($p = 0,0001$). Динамика показателей концентрации Сандиммуна Неорала представлена на рис. 6.

Рассмотрим влияние различных схем иммуносупрессивной терапии на основные показатели, характеризующие функцию трансплантата. Обе подгруппы были сопоставимы по уровню креатинина до 3 месяцев после ТП. В результате введения новой схемы иммуносупрессивной терапии в исследуемой подгруппе к 4-му месяцу посттрансплантационного периода наблюдается достоверное различие ($p < 0,05$) в показателе креатинина. Так, в подгруппе сравнения уровень креатинина был выше и

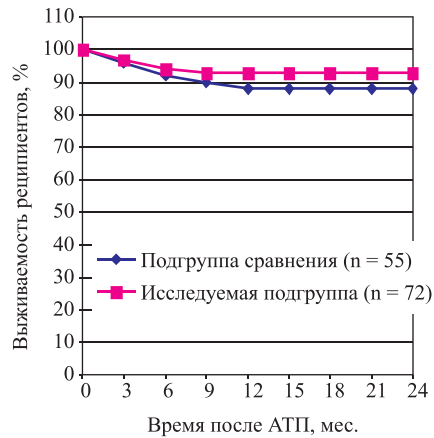


Рис. 4. Выживаемость реципиентов (по Kaplan–Maier)

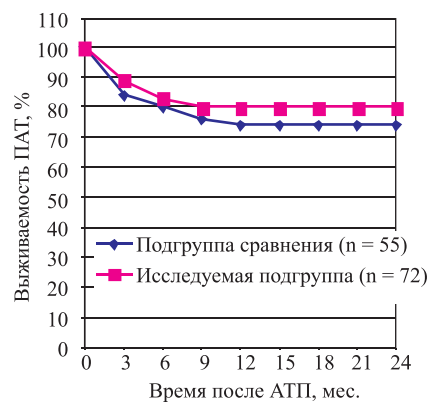


Рис. 5. Выживаемость трансплантатов (по Kaplan–Maier)

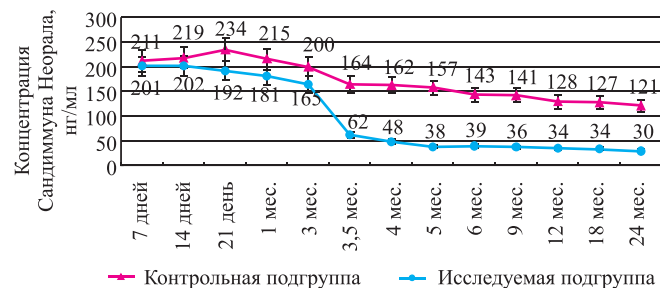


Рис. 6. Динамика концентрации Сандиммуна Неорала во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

составлял $179,41 \pm 42,31$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе $143,22 \pm 42,97$ мкмоль/л. Динамика показателей креатинина представлена на рис. 7.

Через 12 месяцев после ТП показатель креатинина в подгруппе сравнения составил $199,75 \pm 46,43$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе был значительно ниже – $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л, $p = 0,015$. К 24-му месяцу наблюдения показатель креатинина в подгруппе сравнения составил $205,23 \pm 58,69$ мкмоль/л, в исследуемой подгруппе оставался значительно ниже – $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л, $p = 0,02$.

В течение первых 3 месяцев после ТП обе подгруппы были сопоставимы по показателю СКФ



Рис. 7. Динамика показателей креатинина во 2-й группе, в зависимости от срока послеоперационного периода

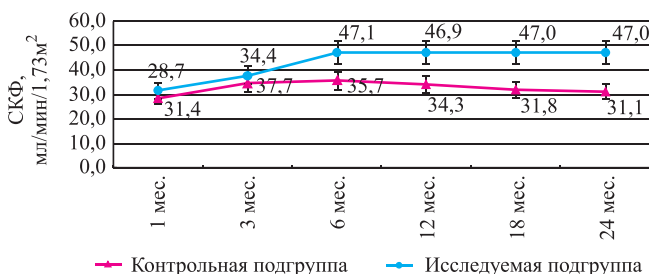


Рис. 8. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации (MDRD) во 2-й группе в зависимости от срока послеоперационного периода

($34,36 \pm 7,97$ мл/мин в контрольной подгруппе и $37,73 \pm 13,23$ мл/мин в исследуемой, $p > 0,05$). На фоне применения новой схемы иммуносупрессии отмечено значимое различие в показателях СКФ через 6 месяцев после ТП ($34,25 \pm 10,68$ мл/мин в контрольной подгруппе и $47,09 \pm 13,92$ мл/мин в исследуемой, $p = 0,04$). К 24 месяцам наблюдения в контрольной подгруппе отмечалось снижение СКФ до $31,14 \pm 11,04$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, в исследуемой подгруппе СКФ оставался на том же уровне и составлял $46,95 \pm 13,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; $p < 0,05$ (рис. 8).

Обе подгруппы были сопоставимы по количеству сеансов диализа, полученных в послеоперационном периоде. Хирургические осложнения наблюдались у 4 (21%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 3 (13%) реципиентов в исследуемой подгруппе; $p > 0,05$. Немедленная функция почечного трансплантата отмечалась у 6 (32%) реципиентов в подгруппе сравнения и у 5 (23%) реципиентов в исследуемой подгруппе. Отсроченная функция наблюдалась у 13 (68%) и 17 (77%) реципиентов соответственно. Количество случаев кризов отторжения за 24 месяца исследования в подгруппе сравнения составило 5 (26%), в исследуемой подгруппе – 3 (14%), $p > 0,05$.

Следует особо отметить, что в подгруппе сравнения на фоне применения обычной иммуносупрессии, произошла стойкая утрата функции 4 трансплантатов в силу развития ХТН, подтвержденной данными контрольных биопсий, повлекшая возврат пациентов на диализ. Был зафиксирован один ле-

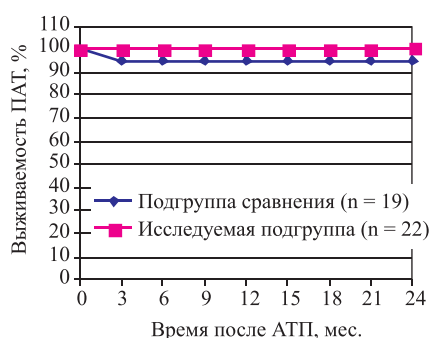


Рис. 9. Выживаемость реципиентов, получивших трансплантат от ДРК (по Kaplan–Maier)

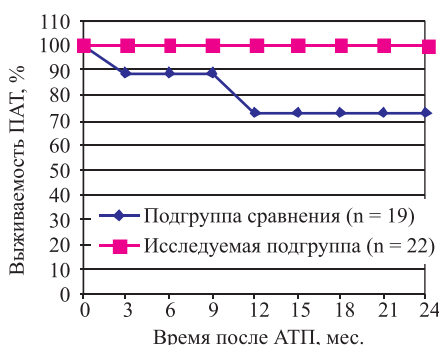


Рис. 10. Выживаемость трансплантатов от ДРК (по Kaplan–Maier)

тальный исход. В то же время у реципиентов из исследуемой подгруппы функция конралатеральных трансплантатов была сохранена. Выживаемость реципиентов и трансплантатов, рассчитанная по формуле Kaplan–Maier, представлена на рис. 9, 10.

Обобщая данные, полученные в ходе сравнения двух различных схем иммуносупрессивной терапии, мы выяснили, что в исследуемой подгруппе с более низкими концентрациями и дозировками Сандиммуна Неорала были отмечены лучшие показатели функции трансплантатов. На момент конверсии на Эверолимус в исследуемой подгруппе дозировка Сандиммуна Неорала снижалась в 2 раза: с 242 ± 28 до 120 ± 20 мг/сут. Через 24 месяца после ТП дозировка (64 ± 15 мг/сут) и концентрация ($30,45 \pm 4,33$ нг/мл) Сандиммуна Неорала в исследуемой подгруппе были в 4 раза ниже, чем в подгруппе сравнения (283 ± 69 мг/сут и $121,35 \pm 8,87$ нг/мл, соответственно); $p < 0,05$. Несмотря на то что использование разработанной схемы иммуносупрессии привело к значимым снижениям дозировок и концентраций ИКН в исследуемой подгруппе, количество кризов отторжения составило 14 против 26% в подгруппе сравнения.

Таким образом, при сравнении основных показателей, характеризующих функцию трансплантатов, было выявлено значительное преимущество назначения разработанной схемы иммуносупрессии с включением Эверолимуса при трансплантации по-

чек, полученных от доноров с расширенными критериями.

ВЫВОДЫ

1. При пересадке почек от стандартных доноров снижение (на 14% в соответствии с целевыми значениями концентрации) в раннем послеоперационном периоде дозирования ИКН (Сандиммуна Неорала) не приводит к увеличению частоты развития кризов отторжения. Так, в исследуемой подгруппе эта величина составила 15%, а в контрольной – 16%. Кроме того, в исследуемой подгруппе уровень креатинина через 3 месяца после пересадки был на 23% ниже, чем в контрольной ($120,1 \pm 25,7$ и $148,3 \pm 44,1$ мкмоль/л, соответственно; $p < 0,05$). Отмечалось значимое различие и в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 24% ($56,1 \pm 14,5$ против $45,4 \pm 14,8$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$).

2. Минимизация ИКН в группе реципиентов, получивших почку от стандартных доноров, приводит к улучшению отдаленных результатов. В позднем послеоперационном периоде в подгруппе со снижением доз и целевых значений концентраций Сандиммуна Неорала составляла $78,1 \pm 23,9$ нг/мл в исследуемой подгруппе и $134,1 \pm 43,1$ в подгруппе сравнения; $p < 0,05$. Показатель уровня креатинина оставался ниже на 35%, чем в контрольной подгруппе ($105,3 \pm 18,3$ и $141,9 \pm 53,4$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Через 2 года после пересадки отмечалось значимое различие в скорости клубочковой фильтрации – в исследуемой подгруппе она была выше на 34% ($62,2 \pm 11,7$ и $46,3 \pm 15,9$ мл/мин/1,73 м², соответственно; $p < 0,05$).

3. Раннее назначение Эверолимуса показано во всех случаях использования для пересадки почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Обязательным условием пересадки таких трансплантатов является экстренная дооперационная морфологическая оценка биоптатов. Оптимальным протоколом иммуносупрессии при пересадке почек от доноров с расширенными критериями является: одновременное снижение дозировки Неорала в 2 раза, отмена микофенолатов и назначение Эверолимуса в дозе 1,5 г в сутки на 90-е сутки после трансплантации.

4. Раннее снижение Сандиммуна Неорала и назначение Эверолимуса на 90-е сутки после ТП приводит к улучшению отдаленных результатов функции трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. Так, через 2 года после ТП показатели креатинина в исследуемой подгруппе составили $146,45 \pm 49,27$ мкмоль/л, а в подгруппе сравнения они были выше на 29%, что составило $205,23 \pm 58,69$ мкмоль/л; $p < 0,05$. В исследуемой

подгруппе на этих же сроках после пересадки также была выше скорость клубочковой фильтрации – она составила $46,95 \pm 13,95$ мл/мин/1,73 м², что на 34% выше, чем в подгруппе сравнения, – $31,14 \pm 11,04$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$.

5. Применение протокола с использованием Эверолимуса привело к существенному улучшению как выживаемости реципиентов, так и выживаемости почечных трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями. В подгруппе сравнения был зафиксирован один летальный исход (2%), произошла стойкая утрата функций 4 трансплантатов (23%). В исследуемой подгруппе летальных исходов не было, функция контралатеральных трансплантатов была сохранена. При изучении и сравнении результатов пункционных биопсий, выполненных через 2 года после ТП, было выявлено, что у 74% реципиентов подгруппы сравнения наблюдалась различная степень проявления ХТН, в то время как в исследуемой подгруппе ХТН составила 27%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение в практику работы трансплантационного нефролога алгоритма морфологической оценки качества трансплантата до выполнения пересадки позволяет осуществить выбор оптимального реципиента почки и подбор индивидуальной эффективной схемы иммуносупрессии при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями.

Несмотря на более низкие концентрации ИКН в исследуемых подгруппах, процент развития острого криза отторжения сопоставим с контрольными подгруппами, в которых дозировки иммуносупрессивных препаратов были значимо выше. При этом показатели, характеризующие функцию почечного трансплантата (уровень креатинина в крови и СКФ) в исследуемых подгруппах со сниженными дозировками иммуносупрессии, были достоверно лучше, чем у реципиентов контрольных подгрупп, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде (через 2 года после АТП).

Таким образом, на основании применённых схем иммуносупрессивной терапии со сниженными концентрациями и дозировками ИКН, а также использованием Эверолимуса, была увеличена эффективность трансплантации почек в основном за счет снижения нефротоксического эффекта ИКН. Небольшая выборка не позволяет смело прогнозировать дальнейшую судьбу этих трансплантатов, но первый опыт применения Эверолимуса обнадеживает и требует дальнейшего изучения такой схемы иммуносупрессии за счет увеличения количества наблюдаемых случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2005 г. // Нефрология и диализ. 2007. Т. 1. С. 6–85.
2. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с.
3. Очерки клинической трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2009. 360 с.
4. Прокопенко Е.И. Применение Эверолимуса у *de novo* реципиентов почечного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. № 2. С. 74–82.
5. Резник О.Н., Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г. и др. Трансплантация почек от возрастных доноров. Актуальность, первый опыт и перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 11–22.
6. Столяревич Е.С. Хроническая дисфункция трансплантированной почки: морфологическая картина, особенности течения, подходы к профилактике и лечению. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010.
7. Столяревич Е.С., Томилина Н.А. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к лечению и профилактике // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 3. С. 114–122.
8. Томилина Н.А. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 260–273.
9. Ульянкина И.В., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г. Применение Эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 103–110.
10. Факторы риска поздней дисфункции трансплантированной почки / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. № 1. Приложение 1. С. 70–75.
11. Arns W., Citterio F., Campistol J.M. «Old-for-old» – new strategies for renal transplantation // *Nephrol Dial Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 336–341.
12. Bradley B.A. Rejection and recipient age // *Transpl. Immunol*. 2002. Vol. 10. P. 125–130.
13. Brouard S., Renaudin K., Souillou J.P. Revisiting the natural history of IF/TA in renal transplantation // *Am. J. Transpl.* 2011. Vol. 11. P. 647–649.
14. Carter J. T., Chan S., Roberts J.P. Expanded criteria donor kidney allocation: marked decrease in cold ischemia and delayed graft function at a single center // *American J. of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 2745–2753.
15. Cecka J.M. The OPTN\UNOS renal transplant registry / J.M. Cecka, P.I. Terasaki (eds.) // *Clinical. Transplant*. 2003 // Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory. 2003.
16. Cohen B., Smits J.M., Haase B. et al. Expanding the donor pool to increase renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005. Vol. 20. P. 34–38.
17. Cooper J.E., Christians U., Wiseman A.C. Everolimus in kidney transplantation // *Transplant Research and Risk Management*. 2011. Vol. 3. P. 97–112.
18. Cornella C., Brustia M., Lazzarich E. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 1865–1866.
19. Danovitch G.M., Gaston R.S. et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation // *Am. J. Transplant*. 2003. Vol. 3. № 7. P. 775–785.
20. Delmonico F.L., Wynn J.J. Managing the enlarging waiting list // *Am. J. Transplant*. 2002. Vol. 2. P. 889–890.
21. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity // *Transplantation Proceedings*. 2004. Vol. 36. P. 220s–223s.
22. Feutren G., Mihatsch M.J. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of cyclosporine in Autoimmune Diseases*. N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 1654.
23. Giron F., Baez Y. Critical appraisal on the use of everolimus in renal transplantation as an immunosuppressant to prevent organ transplant rejection // *Transplant. Research and Risk Management*. 2010. Vol. 2. P. 11–14.
24. Li Y.T., Danguilan R.A., Cabanayan-Casasola C.B. et al. Everolimus with reduced-dose cyclosporine in *de novo* renal transplant recipients: philippine experience // *Transplantation Proceedings*. 2008. Vol. 40. P. 2211–2213.
25. Luke P.P.W., Nguan C.Y., Horovitz D. Immunosuppression without calcineurin inhibition: optimization of renal function in expanded criteria donor renal transplantation // *Clin. Transplant*. 2008. Vol. 10. P. 1–7.
26. Martins P.N.A., Pratschke J., Pascher A. et al. Age and immune response in organ transplantation // *Transplantation*. 2005. Vol. 79. P. 127–132.
27. Matas A.J. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept // *Am. J. Transpl.* 2011. Vol. 11. P. 687–692.
28. Matas A.J., Lawson W., McHugh L. et al. Employment patterns after successful kidney transplantation // *Transplantation*. 1996. Vol. 61. P. 729–733.
29. Meier-Kriesche H., Schold J.D., Gaston R.S. et al. Kidneys from deceased donors: maximizing the value of a scarce resource // *American J. Of Transplantation*. 2005. Vol. 5. P. 1725–1730.
30. Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Hanson J. et al. Exponentially increased risk of infectious death in older transplant recipients. *Kidney Int*. 2001. Vol. 59. P. 1539.
31. Moro J., Almenar L., Martinez-Dolz L. mTOR inhibitors: Do they help preserve renal function? // *Transplantation Proceedings*. 2007. Vol. 39. P. 2135–2137.
32. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges // *Transplantation Reviews*. 2000. Vol. 14. № 1. P. 1–17.
33. OPTN Policy 5.3, 2003 <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
34. Ost L., Groth C.G., Lindholm B. et al. Cadaveric renal transplantation in patients of 60 years and above // *Transplantation*. 1980. Vol. 30. P. 339.
35. Pascual J., Ioannis N.B., Campistol J.M. et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation : a review of clinical trial data, current usage and future directions // *Transplantation Reviews*. 2006. Vol. 20. P. 1–12.
36. Ponticelli C. Can mTOR inhibitors reduce the risk of late kidney allograft failure? *Transplant. International*. 2008. Vol. 21. P. 2–10.

37. *Port F.* Expanded criteria donors for kidney transplantation // *Am. J. Transpl.* 2003. Vol. 3. № 14. P. 114–125.
38. *Sung R.S., Guidinger M.K., Lake C.D.* Impact of the expanded criteria donor allocation system on the use of expanded criteria donor kidneys // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. № 9. P. 1257–1261.
39. *Tedesco-Silva H., Freitas C., Cristeli M., Rodrigues C., Pestana J.* Impact of everolimus: update on immunosuppressive therapy strategies and patient outcomes after renal transplantation // *Transplant. Research and Risk Management.* 2011. Vol. 3. P. 9–29.
40. *Wavamunno M.D., Chapman J.R.* Individualization of immunosuppression: concepts and rationale. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 604–608.
41. *Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1725–1729.

ПРЯМАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ПОДКЛЮЧЕНИИ ОСЕВОГО НАСОСА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Кунцевич Н.В., Иткин Г.П., Коньшиева Е.Г., Макарова Л.В., Шевченко О.П.

ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Оксидативный стресс возникает при нарушении баланса между активными формами кислорода (супероксид анион, перекись водорода, гидроксильные радикалы азота и др.) и антиоксидантной способностью. Целью работы явилось изучение параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты при подключении осевого насоса у экспериментальных животных. Исследование проведено на 7 телятах в возрасте от 110 до 130 дней и массой тела от 95 до 105 кг. Прямую оценку оксидативного стресса (FORT) и антиоксидантной защиты (FORD) проводили на анализаторе «FORM Plus CR3000» («Callegary», Италия). У здоровых животных показатели оксидативного равновесия отличаются от таковых у человека. FORT у телят ниже ($0,42 \pm 0,11$ против $1,74 \pm 0,32$ ммоль/л H_2O_2 , соответственно, $p < 0,05$), а показатель FORD/FORT выше ($3,92 \pm 1,30$ и $1,33 \pm 0,27$, соответственно, $p < 0,05$), что необходимо учитывать при интерпретации результатов экспериментальных и клинических исследований. У трех телят в условиях эксперимента при подключении осевого насоса максимальные значения параметров оксидативного стресса наблюдались на 1–3-и сутки с последующей их нормализацией. Прямая оценка параметров оксидативного стресса может быть использована для контроля адекватности вспомогательного кровообращения в эксперименте.

Ключевые слова: оксидативный стресс, осевой насос, экспериментальные исследования.

DIRECT EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSE PARAMETERS IN EXPERIMENT WITH THE AXIAL PUMP

Kuncevich N.V., Itkin G.P., Konyshcheva E.G., Makarova L.V., Shevchenko O.P.

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

It is established that increased parameters of oxidative stress result from an imbalance between reactive oxygen molecules and endogenous antioxidants. Oxidative stress parameters may be considered to be biomarkers of heart failure. The aim of our study was to assess oxidative stress and antioxidant system parameters in experimental model with the axial pump. Our study included 7 calves (the mean age 120.33 days, the mean weight 99.17 kg). We used «FORM Plus CR3000» analyzer (Callegary, Italy) and heparinized venous blood samples for the evaluation of the oxidative status (FORT test) and the total antioxidant capacity (FORD test). In healthy animals oxidative system parameters differ from those in humans (FORT – 0.42 ± 0.11 versus 1.74 ± 0.32 mmol/l H_2O_2 ; FORD/FORT – 3.92 ± 1.30 versus 1.33 ± 0.27 , $p < 0.05$) what should be taken into consideration when interpreting the results of clinical and experimental studies. In three calves with experimental assisted circulation maximal oxidative stress values were observed on 1–3 days after the axial pump connection with the subsequent normalization of these parameters. Direct evaluation of oxidative stress parameters may be used as monitoring tool for estimation of assisted circulation adequacy in experiment (animal model).

Key words: oxidative stress, axial pump, calves.

Статья поступила в редакцию 6.06.11 г.

Контакты: Кунцевич Надежда Викторовна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова».

Тел. 8 (499) 190 53 41, **e-mail:** transplant2009@mail.ru

Ежегодно тысячи пациентов с терминальной стадией сердечно-сосудистых заболеваний нуждаются в трансплантации сердца. Вследствие нехватки донорских органов многим из них требуется применение устройств вспомогательного кровообращения, предназначенных для снижения механической нагрузки и обеспечения возможности регенеративных процессов в пораженном сердце, а также для поддержания необходимого уровня гемодинамики. Показана высокая эффективность использования осевых насосов как в качестве заместительной терапии, так и в качестве моста к трансплантации сердца [18].

В эксперименте, а также в многочисленных клинических исследованиях показано повышение активности оксидативных реакций при хронической сердечной недостаточности, ишемии – реперфузии, в условиях искусственного кровообращения и при различных вариантах вспомогательного кровообращения [9, 13, 14].

Оксидативный стресс возникает при нарушении баланса про- и антиоксидантных систем в организме: повышенной продукции как внутри, так и вне клетки активных форм кислорода, азота, снижении антиоксидантной способности. При этом свободные радикалы повреждают белки, липиды и нуклеиновые кислоты [10, 11]. Накопление окисленных или нитрозилированных продуктов приводит к потере клеткой энергии, нарушению сигнальной, транспортной и других важных функций, что может вызывать гибель клетки через некротические или апоптотические механизмы [15]. Окислительный стресс является универсальным механизмом, играющим ключевую роль в патогенезе различных заболеваний сердца, сосудов, а также других органов [8, 12, 20].

Активные формы кислорода могут повреждать эндотелий сосудов и снижать секрецию оксида азота, что ведет к усугублению дисфункции эндотелия, проявляющейся усиленной вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и пролиферацией гладкомышечных клеток. Кроме того, свободные радикалы повреждают кардиомиоциты и способствуют структурной модификации с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции. Мощным фактором активации перекисного окисления липидов, иммуновоспалительных процессов и экспрессии цитокинов является гиперактивация симпатико-адреналовой системы [1, 5–7, 11].

В условиях развития оксидативного стресса важно наличие полноценной антиоксидантной защиты, которая участвует в инактивации реакционно-способных соединений, препятствуя проявлению их токсического действия в тканях. Одним из путей коррекции повреждений, вызванных оксидативным

стрессом, является применение препаратов с антиоксидантным действием [15, 20].

Контроль параметров оксидативного статуса необходим при экспериментальных исследованиях систем вспомогательного кровообращения, однако прямая его оценка до настоящего времени не проводилась, с этой целью использовали косвенные тесты.

Целью настоящей работы явилось изучение параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты у экспериментальных животных в условиях вспомогательного кровообращения – при подключении осевого насоса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 7 крупных животных (телятах) черно-пестрой породы в возрасте от 110 до 130 дней (в среднем $120,33 \pm 7,37$) и массой тела от 95 до 105 кг (в среднем $99,1 \pm 3,8$ кг).

При проведении эксперимента использовался имплантируемый осевой насос крови, входящий в состав первого отечественного аппарата вспомогательного кровообращения, разрабатываемого ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России совместно с Московским государственным институтом электронной техники [2, 3].

В качестве исследуемого материала использовали венозную гепаринизированную кровь, анализ проводился сразу после получения образца. Исследование у телят проводили до начала эксперимента с подключением осевого насоса, на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки.

Для сравнения параметров оксидативного статуса у экспериментальных животных и человека использовали данные, полученные при исследовании крови 10 здоровых лиц – 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 28 до 37 лет (в среднем $32,7 \pm 3,2$ года).

Прямую оценку оксидативного стресса (тест FORT – Free Oxygen Radicals Testing) и антиоксидантной защиты (тест FORD – Free Oxygen Radicals Defence) проводили на анализаторе «FORM Plus CR3000» («Callegary», Италия). Выраженность окислительного стресса (тест FORT) оценивалась по выделению активных форм кислорода с использованием колориметрической регистрации. Метод основан на способности ионов металла катализировать в присутствии гидроперекисей образование свободных радикалов. Оценка общей антиоксидантной способности (тест FORD) основана на использовании предварительно образованных радикалов и снижении абсорбции, которое пропорционально концентрации антиоксидантов (водорастворимого аналога α -токоферола) в крови [16, 17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение показателя оксидативного стресса (FORT) у телят составило $0,42 \pm 0,11$ ммоль/л H_2O_2 (от 0,34 до 0,65 ммоль/л H_2O_2); показателя антиоксидантной защиты (FORD) – $1,56 \pm 0,33$ ммоль/Trolox (от 1,0 до 1,94 ммоль/Trolox). Вычислен интегральный показатель оксидативного равновесия, представленный отношением показателя антиоксидантной защиты и оксидативного стресса (FORD/FORT), или отношением концентрации перекиси водорода к концентрации антиоксиданта Trolox. Среднее значение этого показателя составило $3,92 \pm 1,30$ (от 1,53 до 5,39).

Индивидуальные и средние значения результатов измерения указанных параметров представлены в табл. 1.

Таблица 1

Индивидуальные результаты измерения параметров оксидативного статуса (FORT), антиоксидантной защиты (FORD) и интегрального показателя оксидативного равновесия (FORD/FORT) у экспериментальных животных (телят)

Теленок (№ п/п)	FORT (free oxygen radical test, ммоль/л H_2O_2)	FORD (free oxygen radical defense, ммоль/л Trolox)	FORD/FORT
1	0,34	1,62	4,76
2	0,65	1,0	1,53
3	0,42	1,96	4,67
4	0,47	1,41	3,0
5	0,36	1,47	4,32
6	0,40	1,53	3,82
7	0,36	1,94	5,39
Среднее \pm SD	$0,42 \pm 0,11$	$1,56 \pm 0,33$	$3,92 \pm 1,30$

Ранее для оценки выраженности оксидативного стресса использовали косвенные тесты, которые малопригодны для эксперимента и клинической практики, в частности определение малонового альдегида – конечного продукта перекисного окисления липидов. Количественная оценка свободных радикалов, присутствующих в биологических системах, очень сложна или практически невозможна [4, 16, 17].

В настоящей работе использован метод прямой оценки оксидативного статуса у экспериментальных животных, что позволило установить и охарактеризовать значения параметров оксидативного стресса (FORT), антиоксидантной защиты (FORD) и интегрального показателя оксидативного равновесия (FORD/FORT). Установлено, что вариации индивидуальных показателей исследуемых параметров у телят находятся в достаточно узком диапазоне.

Средний показатель оксидативного стресса (FORT) у телят был достоверно ниже, чем у че-

ловека – $1,74 \pm 0,32$ ммоль/л H_2O_2 , (от 1,31 до 2,15 ммоль/л H_2O_2), $p < 0,05$. Достоверных отличий среднего показателя антиоксидантной защиты (FORD) у человека от такового у телят не обнаружено – $1,32 \pm 0,09$ ммоль/Trolox (от 1,17 до 1,46 ммоль/Trolox), соответственно, $p > 0,05$. Интегральный показатель оксидативного равновесия (FORD/FORT) у человека в среднем был достоверно ниже, чем у телят: $1,33 \pm 0,27$, $p < 0,05$ (рис. 1).

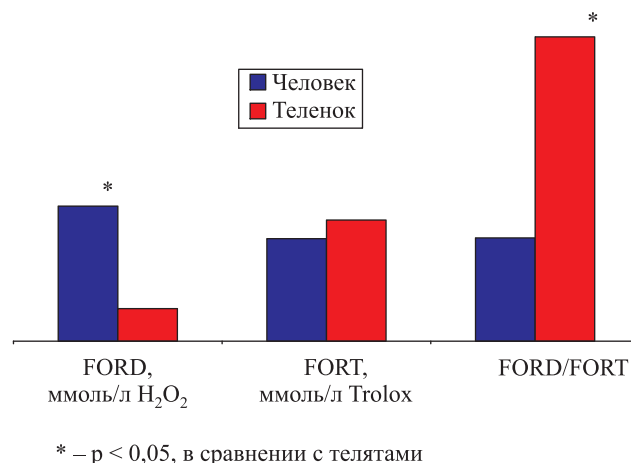


Рис. 1. Параметры оксидативного стресса (FORT), антиоксидантной защиты (FORD) и интегрального показателя оксидативного равновесия (FORD/FORT) у экспериментальных животных (теленка) и человека

Сравнительный анализ показал, что параметры оксидативного равновесия у экспериментальных животных отличаются от таковых у человека. Полученные данные необходимо учитывать при интерпретации результатов клинических и экспериментальных данных.

Изучена динамика показателей оксидативного статуса при функционировании осевого насоса. В эксперименте с подключением осевого насоса обследовано три теленка: один теленок в течение 5 суток и два теленка в течение 10 суток. Все эксперименты были завершены в плановом режиме, в соответствии с протоколом исследования. Динамика изучаемых показателей имела следующий характер:

- повышение концентрации H_2O_2 (тест FORT) в 1–3-и сутки после подключения осевого насоса с постепенным ее снижением;
- снижение показателя антиоксидантной защиты (тест FORD) на 1–7-е сутки после подключения осевого насоса с последующим его повышением к 10-м суткам (рис. 2);
- снижение интегрального показателя оксидативного равновесия (FORD/FORT) начиная с первых суток после подключения осевого насоса с последующим его повышением (рис. 3).

Допустимо предположить, что повышение концентрации перекиси водорода, снижение антиоксидантной защиты и интегрального показателя окси-

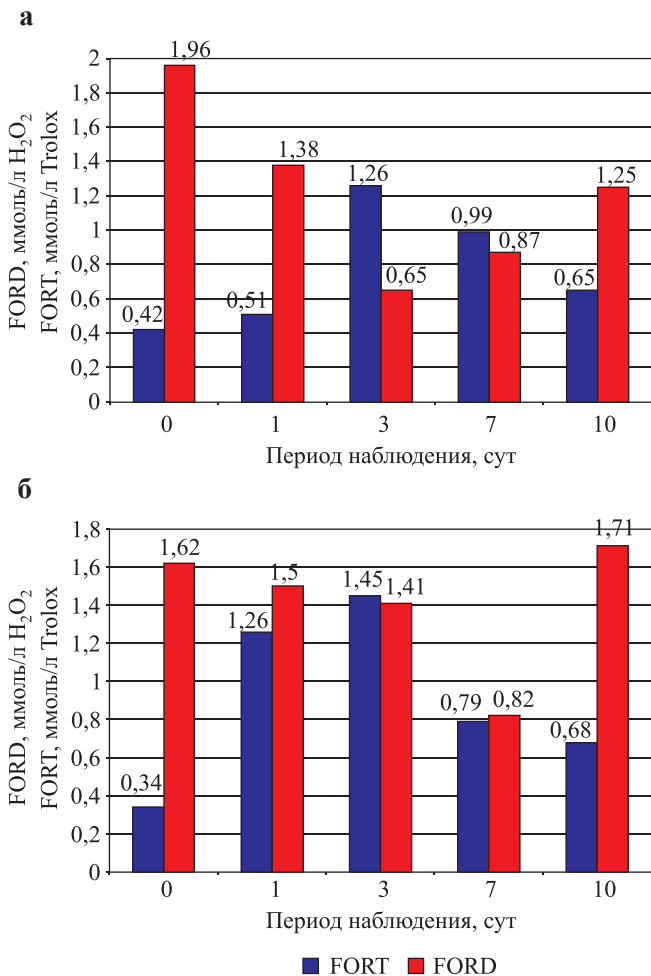


Рис. 2. Динамика показателей оксидативного стресса (FORT) и антиоксидантной защиты (FORD) у теленка 1 (а) и теленка 2 (б) после подключения осевого насоса

дательного равновесия в течение первых трех суток после постановки осевого насоса с постепенной их нормализацией может быть связано с ишемией – реперфузией, развитием острофазного ответа на оперативное вмешательство и последующей адаптацией животного к эксперименту.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующее заключение.

Измерение продукции активных форм кислорода и антиоксидантной способности крови позволяет производить прямую оценку напряженности оксидативного стресса у экспериментальных животных (телят).

У здоровых животных показатели оксидативного равновесия отличаются от таковых у человека, что необходимо учитывать при интерпретации результатов экспериментальных и клинических исследований.

У телят в условиях эксперимента при подключении осевого насоса наблюдается смещение оксидативного равновесия в сторону развития оксидативного стресса со снижением антиоксидантного потенциала. Максимальные изменения выявляются

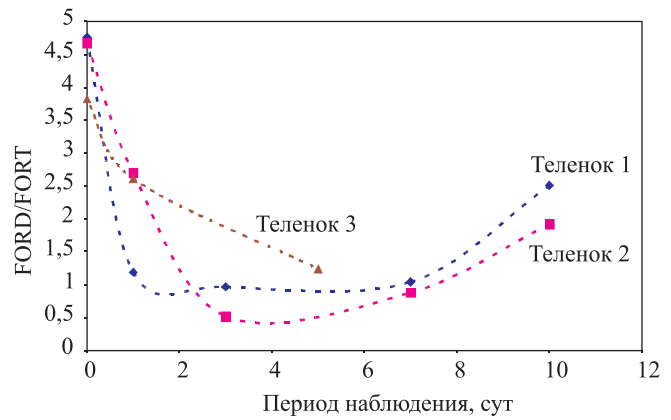


Рис. 3. Динамика интегрального показателя оксидативного равновесия (FORD/FORT) у экспериментальных животных

на 1–3-и сутки эксперимента с последующей постепенной их нормализацией.

Прямая оценка параметров оксидативного стресса может быть полезна в условиях длительного эксперимента для наблюдения и контроля адекватности вспомогательного кровообращения.

Работа была выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственный контракт № 02.522.12.2010 от 2009 г.) [2, 3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // Кардиология СНГ. 2006. № 4. Р. 267–270.
2. Иткин Г.П., Селищев С.В. Роторные насосы для искусственного и вспомогательного кровообращения // Медицинская техника. 2010. № 6. С. 39–45.
3. Коньшева Е.Г., Кудинов В.Л., Дозоров К.Н. и соавт. Стендовые исследования имплантируемого осевого насоса крови // Медицинская техника. 2010. № 6. С. 23–29.
4. Кунцевич Н.В. Возможности прямой оценки напряженности оксидативного стресса в клинической практике // Лаборатория. 2010. №1. С. 10–12.
5. Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата, М.: Реафарм, 2004, 272 с.
6. Шевченко О.П., Олещенко Г.А., Червякова Н.В. Гомоцистеин. М.: Реафарм, 2002, 46 с.
7. Шевченко О.П., Орлова О.В., Шевченко А.О. Церулоплазмин. М.: Реафарм, 2005. 46 с.
8. Abramson J.L., Hooper W.C., Jones D.P. et al. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 178. P. 115–121.

9. Amir O., Paz H., Rogovski O., Barshai M. et al. Oxidative stress level correlates with clinical parameters in chronic heart failure patients // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 32. P. 199–203.
10. Azzi A. Oxidative stress: A dead end or laboratory hypothesis // *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2007. Vol. 362. P. 230–232.
11. Finkel T. Oxidant signals and oxidative stress // *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003. Vol. 15. P. 247–254.
12. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 500–508.
13. Gonenc A., Hacisevki A., Griffiths H.R. et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass // *Biochemistry.* 2011. Vol. 76 (6). P. 677–685.
14. Kapoor M.C., Ramachandran T.R. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it // *Annals of Cardiac Anaesthesia.* 2004. Vol. 7. P. 113–128.
15. Kohen R., Nyska. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // *Toxicol Pathol.* 2002. Vol. 30. P. 620–650.
16. Palmieri B., Sblendorio V. Oxidative stress detection: what for? // Part II. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007. Vol. 11 (1). P. 27–54.
17. Palmieri B., Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use // Part II. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007. Vol. 11 (6). P. 383–399.
18. Song X., Throckmorton A.L., Untaroiu A. et al. Axial blood pumps. *ASAIO.* 2003. Vol. 49 (4). P. 355–364.
19. Terman A., Brunk U.T. Oxidative stress, accumulation of biological «garbage» and aging. *Antioxid Redox Signal.* 2006. Vol. 8. P. 197–204.
20. Torri C. Oxidative Stress, Human Diseases and Biomarkers // *Clinical Laboratory International.* 2003. Vol. 27 (5). P. 28–29.

ДЕВИТАЛИЗИРОВАННЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO*

Бызов Д.В., Чиж Н.А., Михайлова И.П., Пушкова Е.Н., Сынчикова О.П.,
Сандомирский Б.П.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков, Украина

Для девитализации внутренних грудных артерий свиней использовали низкие температуры и облучение потоком электронов. Полученные соединительнотканые сосудистые скаффолды в данном исследовании были использованы в качестве протезов артерий малого диаметра (≤ 6 мм). В работе изучали биосовместимость, степень иммуногенности, тромбогенность девитализированных артерий. Приведены результаты электронной микроскопии. Показано снижение иммуногенности девитализированных ксеноартерий. Экспериментальные операции продемонстрировали их адекватное функционирование в течение 6 мес.

Ключевые слова: сосудистые протезы, девитализация, биоинженерия.

DEVITALIZED VASCULAR PROSTHESES: *IN VIVO* STUDY

Byzov D.V., Chizh N.A., Mikhaylova I.P., Pushkova Ye.N., Synchykova O.P.,
Sandomirsky B.P.

Institute for Problems of Cryobiology & Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kharkov

Porcine intrathoracic arteries were devitalized by application of low temperatures and electron beam irradiation. The resulted connective tissues vascular scaffolds could be used as the prosthesis of small diameter arteries (≤ 6 mm). Biocompatibility, immunogenicity degree and thrombogenicity were estimated in the study. Results of electron microscopy are presented. Described treatment reduces an immunogenicity of xenoarteries, their adequate functioning during 6 months was shown by means of experimental surgeries.

Key words: vascular grafts, devitalization, bioengineering.

Протезирование или шунтирование артерий малого диаметра (≤ 6 мм) давно применяются при различных видах сосудистой патологии: ишемическая болезнь сердца [16], облитерирующие поражения сосудов нижних конечностей [19], острая травма [20]. Следует отметить, что на сегодняшний день данные манипуляции широко используются и в качестве вспомогательных хирургических методов в комплексе лечения других патологий: формирование гемодиализных артерио-венозных шунтов [12], сосудистые вставки при радикальных операциях и органных трансплантациях [6, 10, 15]. Аутологичные сосуды наиболее широко применяются в качестве протезов артерий малого диаметра и являются общепризнанным «золотым стандартом» [13]. Однако около 30% пациентов, нуждающихся в сосудистом протезировании, по различным причинам не имеют подходящих для трансплантации аутографтов [5, 21]. Кроме того, использование аутологичных сосудов часто ограничено их недостатками [1, 2, 7, 14]. Концепция нашего исследования базируется на использовании двух физических факторов: низкие температуры и облучение электронами для девитализации ксеногенных артерий с целью создания аниммуногенных сосудистых биопротезов, которые могут решить проблему дефицита сосудистых графтов малого диаметра. В наших публикациях мы описывали данные оптической микроскопии и прочностные характеристики артерий малого диаметра на этапах девитализации [3, 4, 11]. Цель настоящего исследования – изучение ультраструктурных изменений и пластичности сосудистой стенки после замораживания

зирования, по различным причинам не имеют подходящих для трансплантации аутографтов [5, 21]. Кроме того, использование аутологичных сосудов часто ограничено их недостатками [1, 2, 7, 14]. Концепция нашего исследования базируется на использовании двух физических факторов: низкие температуры и облучение электронами для девитализации ксеногенных артерий с целью создания аниммуногенных сосудистых биопротезов, которые могут решить проблему дефицита сосудистых графтов малого диаметра. В наших публикациях мы описывали данные оптической микроскопии и прочностные характеристики артерий малого диаметра на этапах девитализации [3, 4, 11]. Цель настоящего исследования – изучение ультраструктурных изменений и пластичности сосудистой стенки после замораживания

Статья поступила в редакцию 26.07.11 г.

Контакты: Сандомирский Борис Петрович, д. м. н., проф., зав. отделом экспериментальной криомедицины, Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.

Тел. 8 (057) 373 41 43, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

и действия ионизирующего облучения; определение степени иммуногенности, оценка биосовместимости и функциональности девитализированных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования выбраны внутригрудные артерии половозрелых свиней, выделенные в асептических условиях в течение 30 мин после забоя, при соблюдении всех правил биоэтики, в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985). После препарирования и удаления излишков адвентиции сосуда трижды промывали охлажденным до 4 °С физиологическим раствором с добавлением антибиотиков (100 МЕ/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина, 6 мг/мл флуконазола). Артерии помещали в стерильные криостойкие контейнеры («Eurotubo, Deltalab», Испания), которые погружали в пары жидкого азота. После отогрева на водяной бане при 37 °С сосуды подвергали ионизирующему облучению по экспериментальному режиму. Облучение образцов проводили на базе Национального научного центра «Харьковского физико-технического института» на установке ЛУЭ-2000. Временной интервал от момента отогрева артерий до облучения не превышал 90 мин.

Ультраструктуру сосудистой стенки исследовали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-125К (Россия) при ускоряющем напряжении 75 кВ.

Упругость сосудистой стенки определяли путем последовательного ступенчатого растяжения артерий на универсальном деформирующем устройстве FP 100/1 (VEB TIW Rauenstein, Германия) с регистрацией прилагаемой нагрузки и соответствующего ей показателя деформации (рис. 1). На основе полученных данных высчитывали относительную деформацию сосудистой стенки по следующей формуле:

$$e = \frac{L_1 - L}{L} \cdot 100\%,$$

где L – первоначальная длина артериального сегмента; L₁ – длина деформированного артериального сегмента при определенной нагрузке.

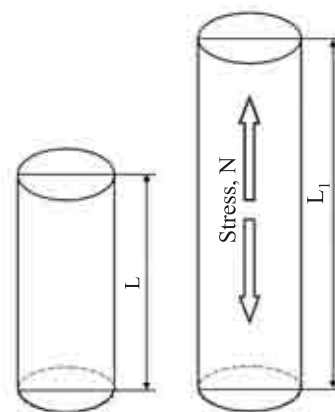


Рис. 1. Схематическое отображение измерения пластичности сосудистой стенки

Для оценки биосовместимости и степени иммуногенности выполняли имплантацию участка сосуда под кожу крысам линии Вистар. Операции производили под масочным эфирным наркозом. Сроки наблюдения – 3-и, 7-е сут, 2, 4 и 8-я нед. Оценивали выраженность клеточной инфильтрации извлеченных имплантов.

Для изучения функциональности и тромбогенности девитализированных артерий нами было выполнено 8 операций по протезированию сегмента брюшной аорты с использованием в качестве сосудистых графтов девитализированных артерий. Оперативные вмешательства выполняли беспородным кролям под инъекционно-ингаляционным наркозом при соблюдении всех правил биоэтики. Следует отметить, что антикоагулянты применяли только интраоперационно и не использовали в послеоперационном периоде.

Вид и количество выполненных исследований приведены в табл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным электронной микроскопии, замораживание и последующий отогрев артерий свиньи приводят к значительному разрыхлению и очаговой десквамации эндотелия (рис. 2, а). В сохранив-

Таблица

Общая схема выполненных исследований

Группы артерий	Методы исследования			
	Электронная микроскопия	Пластичность	Биосовместимость, иммуногенность и функциональность	
			Имплантация под кожу (сроки наблюдения: 3-и, 7-е сут; 2, 4 и 8-я нед)	Протезирование сегмента брюшной аорты
Нативные	5	25	20	–
После замораживания	5	25	20	–
После замораживания и облучения	5	25	20	8

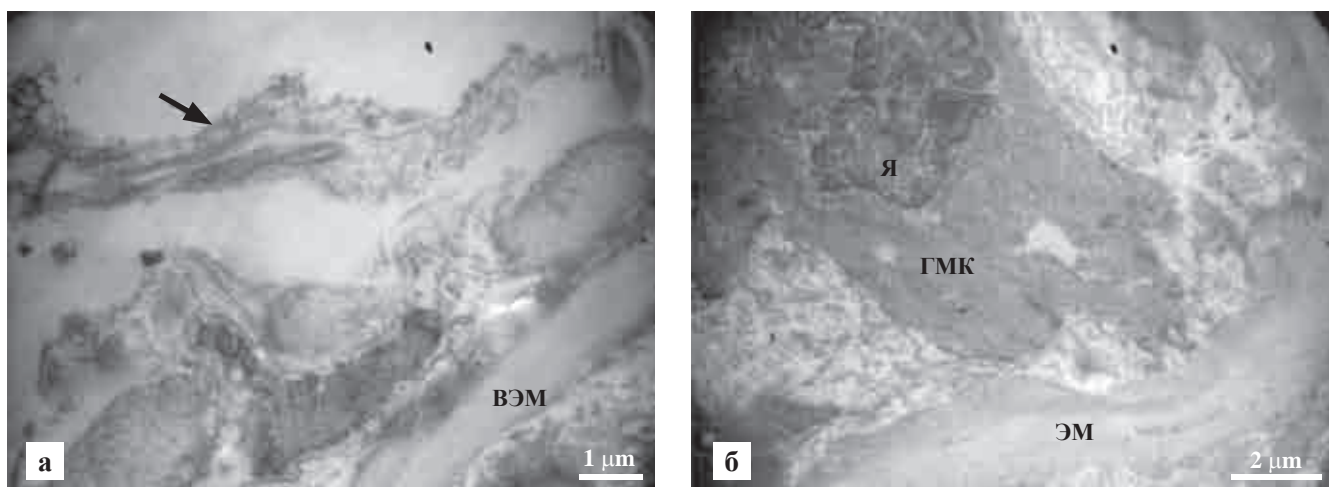


Рис. 2. Ультраструктура артерий после замораживания. Стрелкой обозначена базальная мембрана

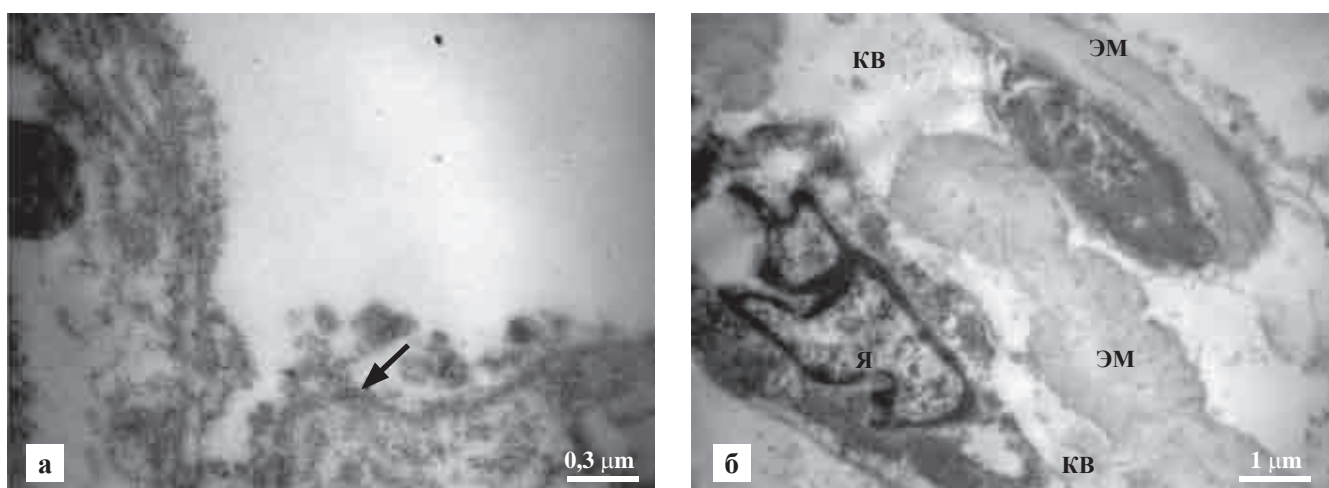


Рис. 3. Ультраструктура артерий после замораживания и последующего облучения. Стрелкой обозначена базальная мембрана

шихся эндотелиоцитах наблюдалось набухание ядер (Я), деструкция органелл и разрывы цитолеммы. Базальная мембрана, располагающаяся под эндотелием, в основном сохранялась. Структура внутренней эластической мембраны (ВЭМ) не изменялась. Структура коллагеновых волокон (КВ) не претерпевала грубых структурных нарушений. Для гладкомышечных клеток (ГМК) было характерно изменение формы и ультраструктуры ядер (рис. 2, б).

Анализ ультраструктуры артерий после замораживания и облучения продемонстрировал полное отсутствие эндотелиального слоя в этих образцах (рис. 3, а). Базальная мембрана преимущественно сохранялась. Большинство гладкомышечных клеток содержали деформированные ядра с различными включениями (рис. 3, б). Эти изменения, вероятно, являются результатом структурной модификации ДНК под действием ионизирующего облучения. В околоядерной зоне определялись разрушен-

ные клеточные компартменты. В средней части медиа между соседними эластическими мембранами (ЭМ) обнаруживались микрополости с фрагментами разрушенных гладкомышечных клеток. Эластические мембраны и пучки коллагеновых волокон экстрацеллюлярного матрикса в основном сохраняли свою структуру (рис. 4).

Механические свойства играют наиболее важную роль в функционировании артерий и зависят в основном от взаимного расположения, структурной целостности и молекулярных конформаций коллагеновых и эластиновых волокон сосудистой стенки. Усредненные по всем измеренным образцам кривые зависимостей «напряжение – деформация» нативных артерий и артерий после девитализации приведены на рис. 5. Как видно, все кривые имеют характерную для соединительно-тканых структур форму с четко дифференцируемыми участками, соответствующими вязкому течению и упругой деформации, являющейся проявлением удлинения во-

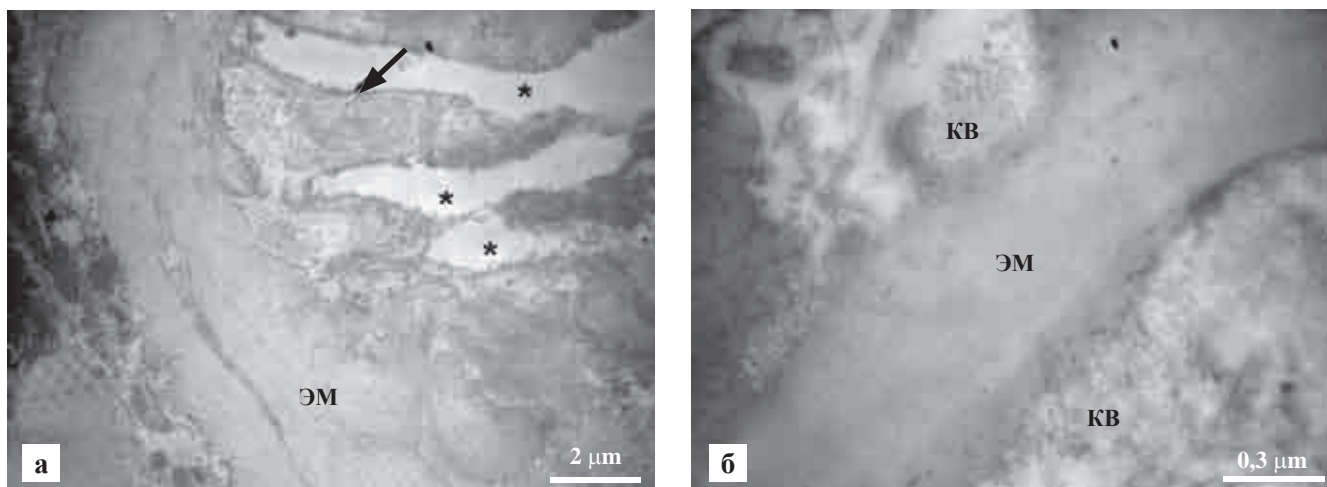


Рис. 4. Ультраструктура артериальной меди после замораживания и последующего облучения. Стрелкой обозначена граница микрополости с фрагментами разрушенных ГМК

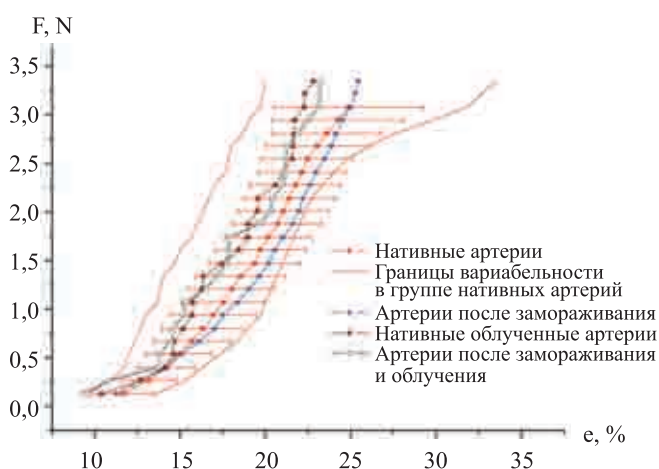


Рис. 5. Упругость сосудистой стенки на этапах девитализации. Указаны средние значения. В группе нативных артерий данные приведены в виде: среднее значение ± стандартная девиация.

локон коллагена. Начальный этап деформации артерий характеризуется значительным удлинением при малых нагрузках, что преимущественно связано со скольжением фибрилл относительно друг друга (вязкое течение). Следующий более крутой участок кривой характеризует удлинение волокон коллагена и является линейным (упругая деформация). Следует отметить наличие широкой варибельности показателя упругости в группе нативных сосудов. При этом крутизна областей упругой деформации, характеризующая жесткость сосудистой стенки, сопоставима во всех исследуемых группах артерий. Показатели упругости артерий на этапах девитализации находятся в пределах варибельности нативных артерий.

При оценке степени реакции на имплантированные под кожу участки артерий получены следующие данные.

К 3-м суткам после имплантации в группе нативных артерий и артерий после замораживания-отогрева отмечается полный лизис собственных клеточных элементов сосудистой стенки и начало лейкоцитарной адгезии (рис. 6). Артерии после замораживания и облучения характеризуются замедленным лизисом оставшихся клеточных фрагментов, которые четко визуализируются на гистологических препаратах, что объясняется уплотнением соединительно-тканной структуры сосудистой стенки под действием облучения. При этом признаки лейкоцитарной реакции отсутствуют.

К 7-м суткам нативные артерии характеризуются формированием массивного лейкоцитарного вала вокруг имплантата, ограничивающего сосудистую стенку от окружающих тканей (рис. 7). В группе артерий после замораживания / отогрева отмечается наличие четко выраженной лейкоцитарной адгезии преимущественно по внутренней поверхности сосудистой стенки и формирование очагов инфильтрации в сосудистой меди. В группе замороженных и облученных артерий инфильтрация сосудистой стенки и окружающих тканей отсутствует, при этом собственные клеточные фрагменты не визуализируются.

Через 2 недели после имплантации в группе нативных артерий отмечается сохранение массивного лейкоцитарного вала (рис. 8). Артерии после замораживания / отогрева характеризуются наличием очагов инфильтрации сосудистой стенки и прилегающих тканей. В группе замороженных и облученных артерий острые клеточные реакции не наблюдались, инфильтрация сосудистой стенки и окружающих тканей отсутствует.

Через 4 недели отмечается сохранение выраженной лейкоцитарной реакции окружающих имплант тканей и прогрессирование инфильтрации сосудистой стенки (рис. 9). Артерии после заморажи-

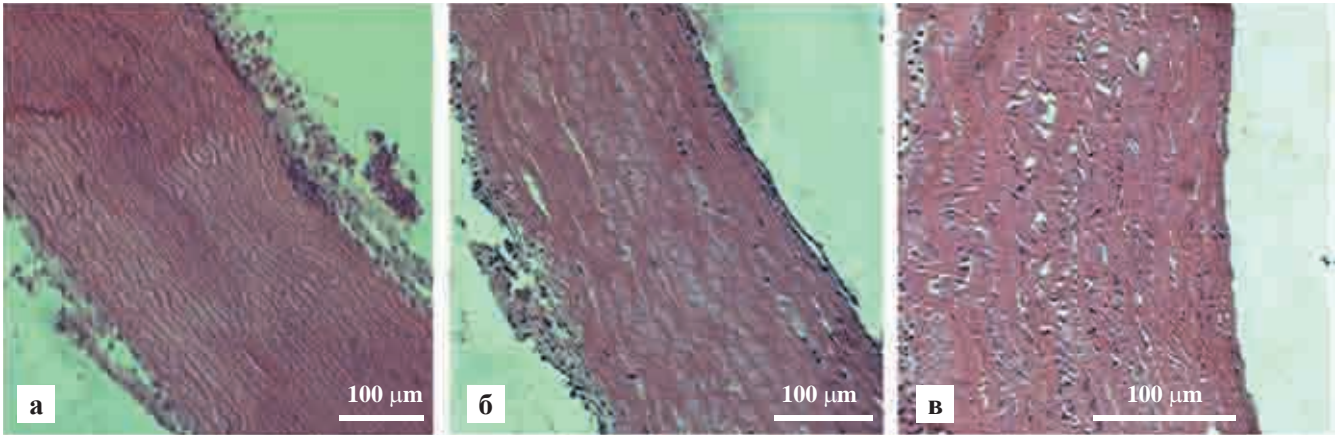


Рис. 6. Имплантация под кожу. 3 суток после операции: а – нативные артерии; в – артерии после замораживания; в – артерии после замораживания и облучения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

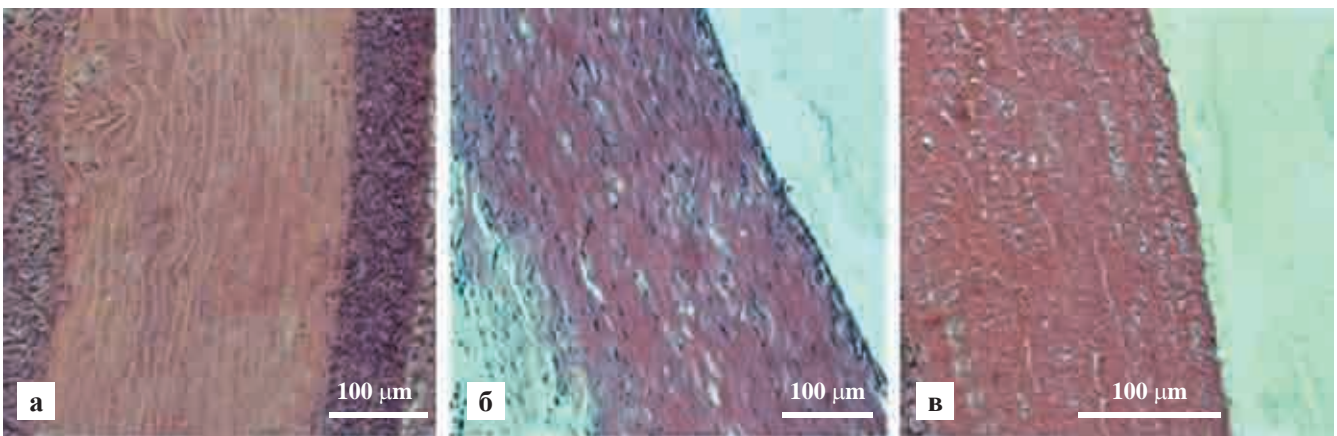


Рис. 7. Имплантация под кожу. 7 суток после операции: а – нативные артерии; б – артерии после замораживания; в – артерии после замораживания и облучения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

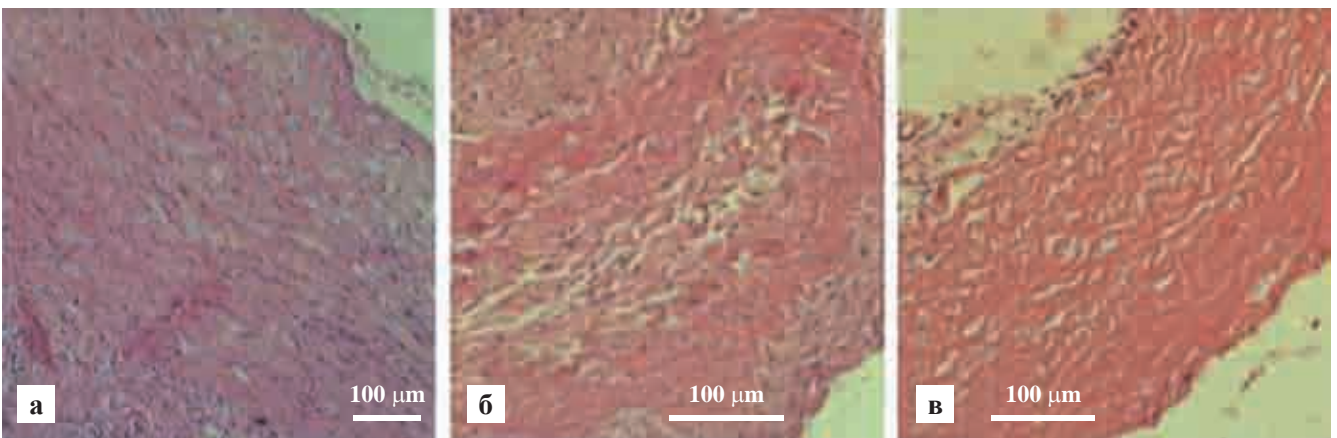


Рис. 8. Имплантация под кожу. 2 недели после операции: а – нативные артерии; б – артерии после замораживания; в – артерии после замораживания и облучения. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

вания / отогрева характеризуются формированием умеренной клеточной инфильтрации. В группе замороженных и облученных артерий инфильтрация не наблюдается. Отмечается формирование макрофагальных «островков» в сосудистой стенке.

Через 8 недель после имплантации в группе нативных артерий выявляется выраженное разволок-

нение коллагеновых и эластических волокон сосудистой стенки. Отмечается также умеренная макрофагальная реакция окружающих тканей реципиента. Сосудистая стенка инфильтрирована макрофагами и фибробластоподобными клетками.

Артерии после замораживания / отогрева характеризуются склеротическими изменениями сосуди-

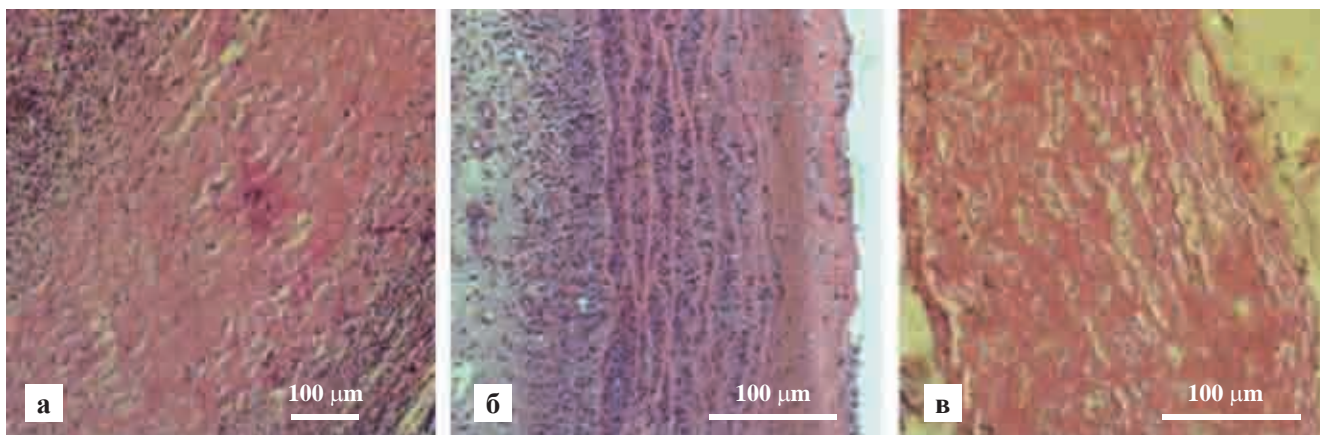


Рис. 9. Имплантация под кожу. 4 недели после операции: а – нативные артерии; б – артерии после замораживания; в – артерии после замораживания и облучения. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

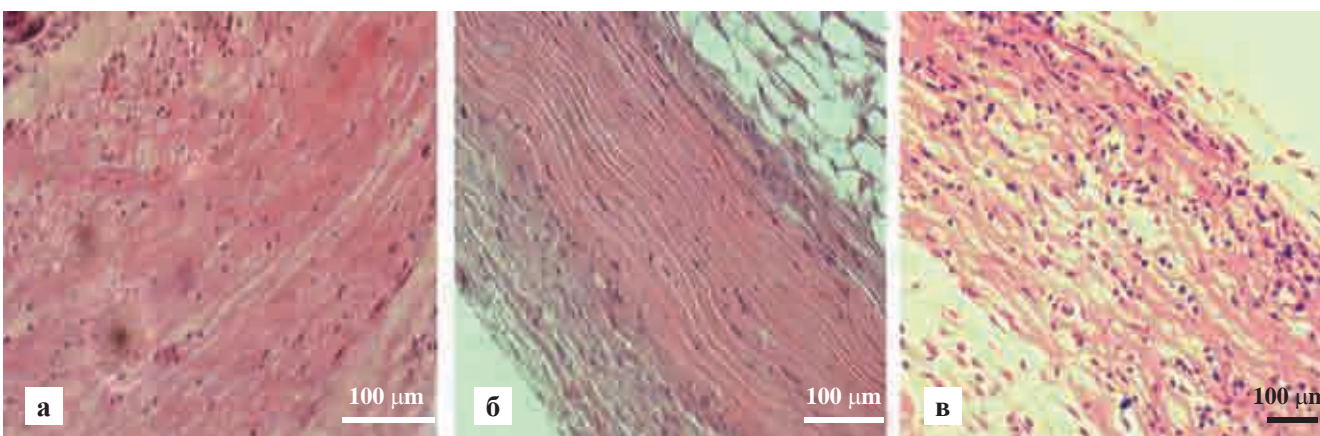


Рис. 10. Имплантация под кожу. 8 недель после операции: а – нативные артерии; б – артерии после замораживания; в – артерии после замораживания и облучения. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

стой стенки, происходит ее заселение макрофагами. Отмечается сохранение умеренной клеточной инфильтрации окружающих тканей. В группе замороженных и облученных артерий отмечается заселение сосудистой стенки макрофагами и фибробластоподобными клетками. Реакции воспаления и отторжения в области имплантации не отмечались (рис. 10).

Таким образом, выраженные различия между группами имплантированных подкожно участков артерий наблюдались в ранние сроки (3, 7 суток). Острые клеточные реакции на замороженные и облученные артерии не отмечались. К 4-й и 8-й неделям наблюдения сосудистая стенка во всех исследуемых группах заселена макрофагами и фибробластоподобными клетками, т. е. наблюдались процессы ремоделирования биоимплантов. При этом выраженная клеточная инфильтрация окружающих тканей в группе нативных артерий сохранялась на всех сроках наблюдения.

Для изучения биосовместимости и функциональности девитализированных артерий были выполнены операции сосудистого протезирования.

Основные этапы оперативного вмешательства:

1. Выделение инфраренального отдела брюшной аорты кролика (рис. 11, а).
2. Пережатие и пересечение аорты (рис. 11, б).
3. Наложение проксимального и дистального сосудистых анастомозов (рис. 11, в).
4. Снятие сосудистых клип и выполнение окончательного гемостаза (рис. 11, г).

В послеоперационном периоде в одном случае мы наблюдали стойкое нарушение двигательной функции задних конечностей животного и признаки неврологических тазовых расстройств, при этом глубокие рефлексы были сохранены. Следует отметить, что признаки тромбоза аортального протеза отсутствовали, кровоснабжение нижних конечностей было адекватным. Двигательные и чувствительные функции передних конечностей были сохранены в полном объеме. Из литературных данных известно, что еще Н.И. Пирогов продемонстрировал развитие временного паралича задних конечностей у кролика после пережатия брюшной аорты на протяжении 30 мин, который самопроизвольно проходил в течение 1 суток. Если пережатие продолжалось

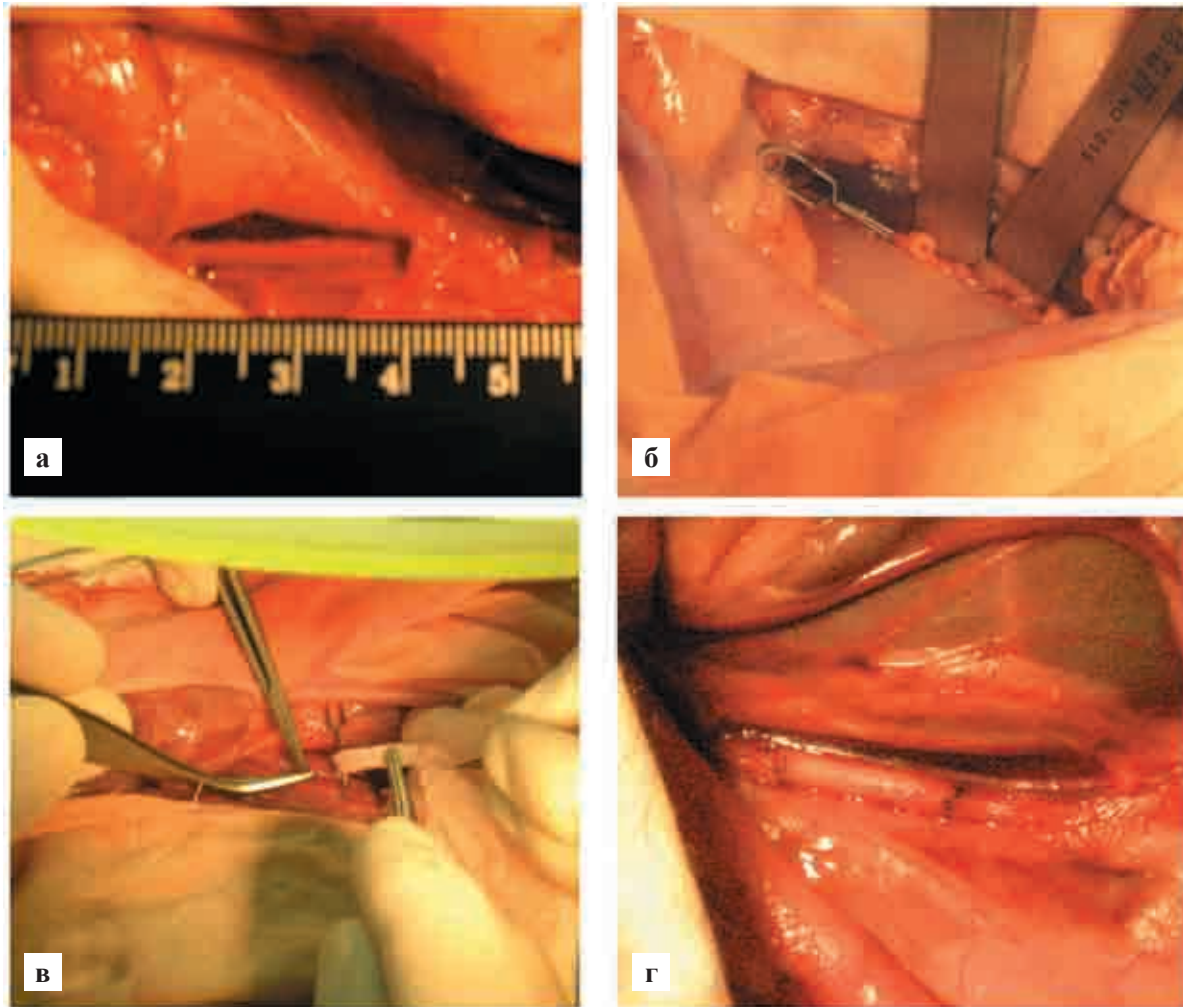


Рис. 11. Основные этапы выполненных операций по протезированию аорты

лось дольше, восстановление двигательных функций задних конечностей не наступало [9]. В другой серии опытов перевязывались обе подвздошные артерии в течение более длительного времени. При этом наступало только легкое ослабление функций конечностей и их похолодание, т. е. признаки нарушения кровоснабжения на периферии. Эти исследования показали, что паралич конечностей у животных был связан в наибольшей степени с ишемией спинного мозга, а не периферических нервов и самих мышц [17]. В дальнейшем пережатие брюшной аорты стало классическим приемом экспериментальной ишемии спинного мозга и получения паралича задних конечностей у животных [22]. Были подробно изучены механизмы происходящих деструктивных изменений в спинном мозге при пережатии аорты [18]. Учитывая вышеуказанные факты и данные литературы [17, 18, 22], нами был сделан вывод о наличии у прооперированного животного ишемического деструктивного поражения поясничного отдела спинного мозга, вызванного длительным пережатием брюшной аорты. В дальнейшем при выполнении оперативных вме-

шательств мы стремились пережимать аорту максимально дистальнее. При этом было установлено, что наложение атравматических клип ниже отхождения париетальной поясничной ветви (*r. lumbalis aortae*), которая располагается между почечными (*aa. renalis*) и нижней мезентериальной артериями (*a. mesenterica inferior*), длительностью до 90 мин не приводило к развитию клинически значимых неврологических нарушений. В ближайшие часы после операции животные полностью восстанавливали двигательную активность, функции тазовых органов не нарушались. Приведенные данные позволяют сделать вывод о существенной роли *r. lumbalis aortae* в кровоснабжении поясничного отдела спинного мозга кроликов и отсутствии развитой сети коллатерального кровоснабжения. Несмотря на широкий литературный анализ, выявленные нами анатомические особенности кровоснабжения не были найдены в литературных источниках [8, 17, 18, 22].

Нами было выполнено 8 операций по протезированию сегмента брюшной аорты. 2 животных погибли в течение первых суток послеоперационного периода из-за острого тромбоза, вызванного гру-

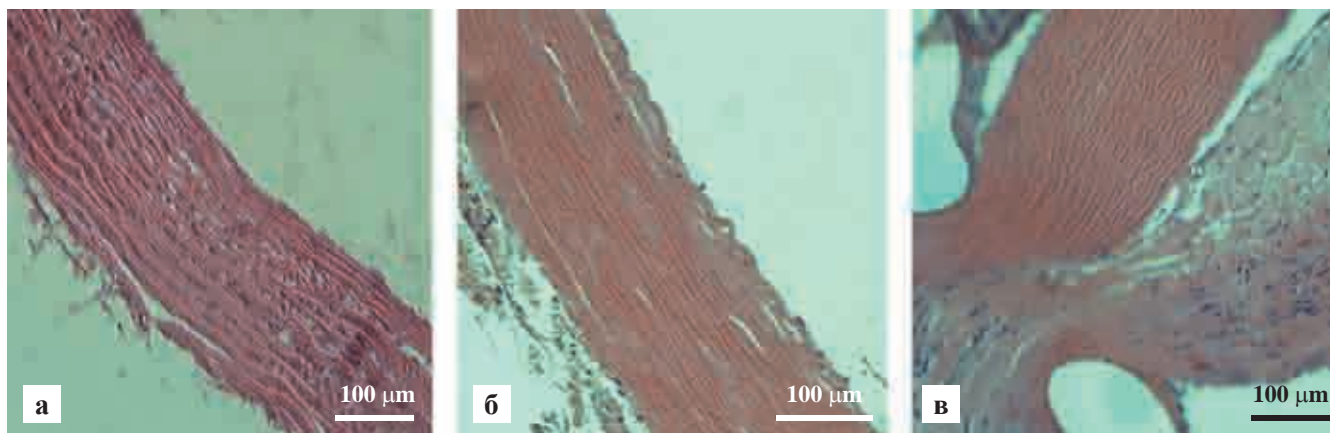


Рис. 12. Девитализированный протез на разных сроках наблюдения: а – 1-е сутки после операции; б – 7-е сутки после операции; в – зона анастомоза, 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином, ×200



Рис. 13. Внутренняя поверхность протеза, 7-е сутки после операции

быми техническими ошибками в виде прошивания задней стенки сосудистого анастомоза или значительного его сужения. Гистологическое исследование девитализированных протезов в 1-е сутки послеоперационного периода продемонстрировало отсутствие инфильтрации сосудистой стенки и значительную степень лизиса собственных клеточных фрагментов (рис. 12, а).

Через 7 суток после операции внутренняя поверхность протеза оставалась гладкой, тромботические массы отсутствовали на всем протяжении (рис. 13). Реакции отторжения и иммуногенного воспаления не отмечались. Соединительно-тканная структура протеза была полностью сохранена, собственные клеточные фрагменты отсутствовали (рис. 12, б). Края протеза соединены со стенкой аорты прослойками новообразованной соединительной ткани (рис. 12, в). Импрегнация серебром межклеточных границ продемонстрировала формирование очагов эндотелизации протеза со стороны зоны анастомоза (рис. 14).

В настоящее время длительность наблюдения составляет 6 месяцев. Признаки тромбозов и выраженных стенозов отсутствуют. Физиологическая активность экспериментальных животных полностью сохранена. Следует отметить, что прооперированная самка кролика успешно забеременела че-

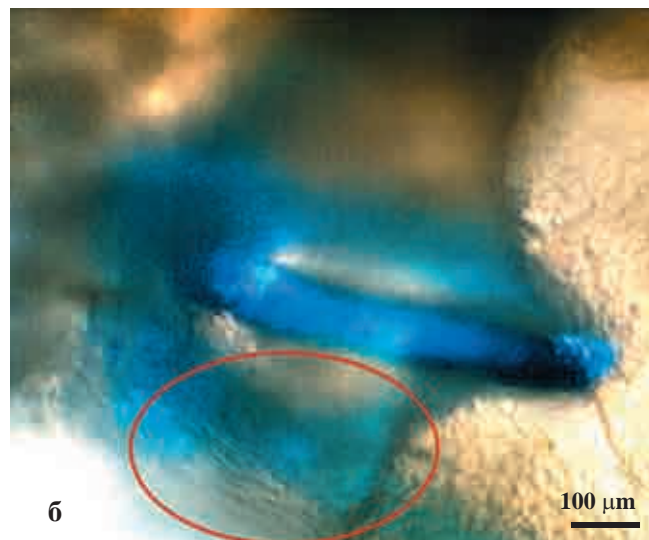
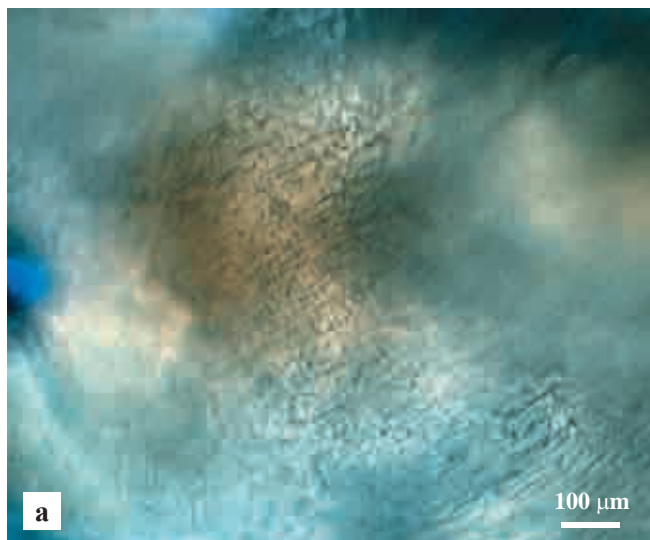


Рис. 14. Эндотелиальный слой артерий, 7 суток после операции. Импрегнация межклеточных границ серебром: а – аорта кролика, зона рядом с анастомозом; б – девитализированный протез. Обозначен очаг эндотелизации прилегающей к анастомозу зоны. ×200

рез 1 месяц после операции. Период вынашивания и родов протекал без осложнений, что свидетельствует о полноценном функционировании тазовых органов и сохранении адекватного кровотока в условиях высокой физиологической нагрузки.

ВЫВОДЫ

5. Комбинирование замораживания / отогрева и ионизирующего облучения приводит к полной девитализации артерий свиньи при сохранении структуры эластических мембран и коллагеновых волокон, а также их пространственных взаимосвязей.
6. Изучаемые физические факторы не вызывают значимых изменений пластичности сосудистой стенки.
7. Описанная обработка снижает иммуногенные свойства ксеногенных артерий.
8. Результаты трансплантации продемонстрировали отсутствие тромбогенности и реакций отторжения. Девитализированные ксеногенные артерии полноценно интегрируются в организм реципиента и адекватно функционируют.
9. Экспериментально установлено, что пережатие брюшной аорты кролика ниже отхождения *r. lumbalis aortae* длительностью до 90 мин не приводит к параличу задних конечностей животного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Гасанов А.Ф., Каграманов И.И. и др. Экспериментальное обоснование возможности применения артерии и вены пуповины человека в качестве кондуитов // Здоровье. Баку. 2007. № 10. С. 147–156.
2. Бритиков Д.В., Муратов Р.М., Сачков А.С. и др. Экспериментальная оценка технологии девитализации алло- и ксенографтов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XI ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. 2007. Т. 8. № 3. С. 203.
3. Бызов Д.В., Сынчикова О.П., Михайлова И.П., Сандомирский Б.П. Применение низких температур для создания ксеногенных сосудистых скаффолдов // Биотехнология. 2010. Т. 3. № 1. С. 41–45.
4. Бызов Д.В., Сынчикова О.П., Михайлова И.П., Сандомирский Б.П. Влияние ионизирующего облучения на артерии свиньи при создании девитализированных скаффолдов // Биотехнология. 2010. Т. 3. № 6. С. 75–79.
5. Гасанов А.Ф. Экспериментальное обоснование и клиническое использование артерий и вен пуповины новорожденного в качестве сосудистого шунта для хирургического лечения ИБС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
6. Готье С.В. Трансплантация печени: современное состояние проблемы // Альманах Института хирургии им. Вишневского. 2008. Т. 3. № 3. С. 9–17.
7. Журавлева И.Ю., Борисов В.В., Климов И.А. и др. Новое поколение биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2001. № 3. С. 248.
8. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., Федин А.Н. Анатомия кролика. 2009. С. 353.
9. Пирогов Н.И. Является ли перевязка брюшной аорты при аневризме паховой области легко выполнимым и безопасным вмешательством? 1951. С. 83–85.
10. Решетов И.В., Махсон А.Н., Дрошинева И.В. и др. Реконструктивные и пластические операции при саркомах мягких тканей конечностей // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 4. С. 268–275.
11. Byzov D.V., Synchykova O.P., Mikhaylova I.P. et al. Freezing and gamma-radiation for devitalization of vascular scaffolds: Abstract of the 47th Annual meeting of the society for cryobiology, Bristol, UK. 2010. P. 48.
12. Cernadas M., Grandjean M., Tossi M. Vascular access patency and complications: a comparison of brachiobasilic AV fistulas and PTFE brachioaxillary bridge AV fistulas in hemodialysis patients // Dialysis and Transplant. 2003. Vol. 32. P. 694–697.
13. Dolmatch B. The AVG is not going away any time soon // J. Vasc. Access. 2006. Vol. 7. № 4. P. 182–183.
14. Elazer R. Edelman. Vascular tissue engineering: designer arteries // Circ. Res. 1999. № 85. P. 1115–1117.
15. Marubashi S., Dono K., Nagano H. et al. Living-donor liver transplantation with renoportal anastomosis for patients with large spontaneous splenorenal shunts // Transplant. 2005. Vol. 80. № 12. P. 1671–1675.
16. Nakata K., Sankai Y., Akiyama K. et al. Evaluation of a new device for the intraoperative assessment of coronary artery bypasses grafting // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 17. № 2. P. 160–165.
17. Rexed B. Some observations on the effect of compression of short duration of the abdominal aorta in the rabbit // Acta. Psychiat et Neurol. 1940. Vol. 15. № 3–4. P. 365–398.
18. Schneider H., Dralle J. Ultrastructural changes in the rat spinal cord after temporary occlusion of the thoracic aorta // Acta Neuropath. 1973. Vol. 26. № 4. P. 301–315.
19. Singh N., Sidawy A., DeZee K., et al. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass // J. Vasc. Surg. 2008. Vol. 47. № 3. P. 556–561.
20. Stannard A., Brown K., Benson C., et al. Outcome after vascular trauma in a deployed military trauma system // Br. J. Surg. 2011 Vol. 98. № 2. P. 228–234.
21. Taylor L. Jr, Edwards J., Porter J. et al. Present status of reversed vein bypass grafting: five-year results of a modern series // J. Vasc. Surg. 1990. Vol. 11. P. 193–205.
22. Zivin J., DeGirolami U. Spinal cord infarction: a highly reproducible stroke model // Stroke. 1980. Vol. 11. P. 200–202.

КОММЕНТАРИЙ РЕДАКЦИИ К СТАТЬЕ**«ДЕВИТАЛИЗИРОВАННЫЕ СОСУДИСТЫЕ ПРОТЕЗЫ, ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO*»****(БЫЗОВ Д.В., ЧИЖ Н.А., МИХАЙЛОВА И.П., ПУШКОВА Е.Н., СЫНЧИКОВА О.П., САНДОМИРСКИЙ Б.П.)**

Одной из основных проблем в современной сердечно-сосудистой хирургии остается отсутствие функционально надежных сосудистых протезов малого диаметра, необходимых для аортокоронарного шунтирования при ишемических болезнях сердца (не более 3,5 мм) и для протезирования малых артерий (вен) при заболеваниях периферической сосудистой системы (не более 5 мм).

Предлагаемая авторами консервация ксеногенных артерий в сочетании с их стерилизацией, основанная на последовательном использовании двух физических способов обработки, относится к одному из подходов в создании тканеинженерных конструкций сосудистых биопротезов малого диаметра без использования клеточных технологий. Несмотря на положительные результаты исследований *in vivo*, полученных, однако, на малой выборке животных, трудно оценить эффективность разработанного авторами способа обработки биоткани (к сожалению, авторы не приводят диаметр полученных ими образцов) без сравнительного анализа с существующими химическими способами консервации биотканей. Например, такими как антитромбогенная модификация глутар- или эпоксиобработанной биоткани, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово [1–3], модификация глутаробработанной биоткани самогепаринизируемым покрытием, ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов

им. акад. В.И. Шумакова» [4–6]. Проведение такой работы явилось бы хорошей основой для международного сотрудничества между российскими и украинскими учеными.

1. Барбараш Л.С., Климов И.А., Кудрявцева Ю.А. и др. Антитромбогенная модификация эпоксиобработанного биоматериала»: Тезисы всероссийской конференции «Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии». Кемерово, 2001. С. 18–19.
2. Патент РФ № 2008767 «Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов» (авт. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. и др.), 1994 г.
3. Патент РФ № 2350075 «Способ консервации и стерилизации биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии» (авт. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А. и др.), 2009 г.
4. Патент РФ на изобретение № 2228030 «Способ обработки биологических протезов сосудов», положительное решение от 17 декабря 2003 г. (авт. Бельков А.В., Севастьянов В.И., Немец Е.А., Волынец Л.И.), 2004 г.
5. Патент РФ на изобретение № 2228030 «Способ обработки биологических протезов сосудов», положительное решение от 21 января 2004 г. (авт. Бельков А.В., Севастьянов В.И., Немец Е.А., Волынец Л.И.), 2004 г.
6. Волынец Л.И., Немец Е.А., Бельков А.В., Севастьянов В.И. Использование биопротезов кровеносных сосудов малого диаметра с гепаринсодержащим покрытием // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2004. № 2. С. 41–44.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАССМОТРЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОСЕВЫХ НАСОСОВ КРОВИ

Иткин Г.П., Конышева Е.Г., Шемакин С.Ю., Дозоров К.Н., Кудинов В.Л., Быков И.В., Селищев С.В.

ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

В статье приводится теоретическое рассмотрение динамического взаимодействия осевого насоса и сердечно-сосудистой системы в условиях подключения по схеме «левый желудочек – аорта». Показано, что осевые насосы в этих условиях работают в пульсирующем режиме. При этом наклон расходно-напорной характеристики во многом определяет степень пульсации потока через насос. Данные подтверждены в хронических экспериментах на биологических моделях при экстракорпоральном подключении насоса. Рассматривается возможность использования данной характеристики осевого насоса для построения систем автоматического управления, обеспечивающих адекватную работу насоса в условиях физической активности пациента.

Ключевые слова: осевой насос, расходно-напорные характеристики, обход «левый желудочек – аорта», пульсирующий поток, давление в левом желудочке, давление в аорте, сердечная недостаточность.

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE DYNAMIC CHARACTERISTICS OF AXIAL BLOOD PUMPS

Itkin G.P., Konyshova E.G., Shemakin S.U., Dozorov K.N., Kudinov V.L., Bikov I.V., Selishev S.V.

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

The article presents a theoretical analysis of the dynamic interaction of the left ventricle assist axial pump and the cardiovascular system. It is shown the axial pumps are working in conditions «left ventricle- aorta» generates a pulsed flow. The slope of the flow-pressure characteristics determine the amplitude of the pulsation. Data are confirmed in the chronic experiments on the biological models with the extracorporeal connection of the pump. The possibility of using this characteristic for the develop of the automatic control systems to ensure adequate operation of the pump in range of the physical activity of a patient 's physical activity.

Key words: axial pump, flow-pressure characteristics, left ventricle assist device, pulsing flow, aortic pressure, left ventricle pressure, heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Применение имплантируемых неппульсирующих насосов в мировой практике за последние годы значительно возросло. Это связано с расширением области их использования не только в качестве этапа двухэтапной пересадки сердца, но и в качестве заместительной терапии, при которой совместная реконструктивная терапия и механическая поддержка

миокарда приводят к практически полному восстановлению миокарда [1].

Сравнение имплантируемых неппульсирующих насосов с пульсирующими искусственными желудочками показывает, что процент выживших пациентов в конце 2 года для неппульсирующих насосов составляет 46% против 11% – для пульсирующих [2]. Причин для этого несколько, и одна из

Статья поступила в редакцию 12.09.11 г.

Контакты: *Иткин Георгий Пинкусович, д-р биол. наук, зав. лабораторией биотехнических систем, профессор ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».*

Тел. 8 916 129 78 33, **e-mail:** georgeitkin@mail.ru

них – в их большей надежности, связанной с тем, что непульсирующие насосы имеют всего одну вращающуюся деталь – ротор. Кроме того, эти насосы бесшумны, имеют более низкое потребление энергии, значительно лучшие весогабаритные характеристики. Последнее позволяет размещать непульсирующие насосы в грудной полости, использовать их на маленьких пациентах. Кроме того, меньшая наружная поверхность этих насосов уменьшает опасность инфекции [2].

Основным аргументом в защиту пульсирующих насосов является более естественная форма кривой давления, генерируемая этими насосами. Однако когда мы рассматриваем работу непульсирующих насосов, подключенных по схеме «левый желудочек – аорта», то в условиях пульсирующего давления на входе насоса, которое представляет собой внутрижелудочковое давление, скорость потока, генерируемая насосом, становится также пульсирующей, что связано с особенностями его расходно-напорной характеристики [3].

В данной работе мы хотели бы остановиться более подробно на теоретическом рассмотрении взаимодействия непульсирующего осевого насоса (ОН) с системой кровообращения, а также привести экспериментальные материалы, полученные на биологических моделях, подтверждающие теоретический анализ.

ТЕОРИЯ

На рис. 1 представлены обобщенные расходно-напорные характеристики (РНХ) нашего экспериментального осевого насоса и клинического насоса Jarvik 2000.

Как видно из рис. 1, угол наклона РНХ α_1 характеризует степень снижения расхода при увеличении перепада давления. При этом при подключении насоса по схеме «левый желудочек – аорта» давление на входе имеет амплитудно-фазную структуру,

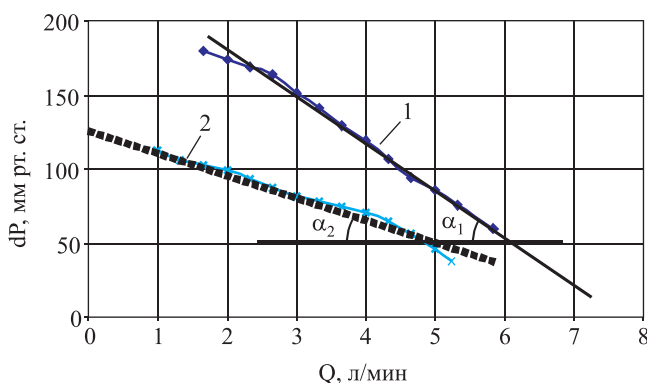


Рис. 1. Расходно-напорные характеристики: 1 – экспериментальный осевой насос; 2 – клинический насос Jarvik 2000

определяемую давлением в левом желудочке (ЛЖ) в систолическую и диастолическую фазу.

В свою очередь противодействие в аорте также имеет не столь выраженную, но все-таки амплитудно-фазовую структуру.

Таким образом, во время систолы на входе насоса генерируется систолическое давление левого желудочка (ЛЖ), а на выходе – систолическое давление в аорте. При этом перепад давления на насосе будет минимальным и согласно РНХ выброс насоса будет максимальным. Соответственно, во время диастолы на входе насоса генерируется диастолическое давление в ЛЖ, а на выходе – диастолическое давление в аорте, т. е. перепад давления на насосе будет максимальным и расход согласно РНХ будет минимальным. Конечно, условия работы насоса зависят от степени сердечной недостаточности (СН). В норме практически отсутствует влияние работы насоса на амплитудно-фазовые соотношения давления в ЛЖ. При некомпенсированной СН систолическое давление в ЛЖ снижается до 80 мм рт. ст., а диастолическое давление в ЛЖ повышается до 15–25 мм рт. ст. Кроме того, в условиях СН соответственно снижается и давление в аорте, например, до 80/60 мм рт. ст.

В результате подключения вспомогательного насоса (ВН), подключенного по схеме «ЛЖ – аорта», происходит еще большее снижение систолического давления в ЛЖ, что приводит к снижению гидравлической нагрузки на него и, соответственно, к снижению потребления сердцем кислорода, разгружая ЛЖ по мощности.

С другой стороны, работа ВН приводит к снижению диастолического давления в ЛЖ, к ретроградному снижению давления в легочной артерии и, соответственно, к снижению гидравлической нагрузки на правый желудочек. В этом и состоит основной терапевтический эффект подключения ВН независимо от принципа действия – пульсирующего или непульсирующего. Конечно, при этом также возрастает органнй и тканевый кровоток в организме, включая коронарное кровообращение.

И теперь, если вернуться к работе ОН в условиях СН, то систолический перепад давления на нем практически не изменится до того, как при определенной производительности насоса за счет увеличения давления в аорте аортальный клапан не закроется [5]. При этом поток крови, создаваемый в аорте только за счет работы насоса, будет слабопульсирующим. Такой режим работы ОН в последние годы считается неоптимальным, поскольку закрытие аортального клапана приводит к образованию в зоне закрытого клапана плохо промываемой кровотоком области и, соответственно, к повышенному риску образования в этой зоне тромбов. Кроме того, длительная работа сердца в режиме максимальной

разгрузки приводит к постепенной атрофии сердечной мышцы. Конечно, это не имеет значения при двухэтапной замене сердца, но играет ключевую роль, когда рассматривается вопрос о практически полном восстановлении сократительной способности миокарда и возможности последующей экплантации насоса.

В условиях СН снижение диастолического давления в ЛЖ при работе насоса приводит к возрастанию перепада давления и в конечном итоге к уменьшению расхода крови через насос, т. е. по сути, насос будет продолжать работать в пульсирующем режиме.

Рассматривая работу насоса при СН, необходимо понимать также, что условия его работы могут изменяться как при изменении физической активности пациента [6], так и по мере восстановления сократительной способности миокарда.

При этом необходимо учитывать влияние на работу насоса частоты сокращений сердца и отношения длительности фаз давления в ЛЖ (систола / диастола).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В период март – июнь 2011 г. в институте были проведены 6 экспериментов по подключению осевых насосов.

В качестве биологических моделей использовали молодяк мужского пола крупного рогатого скота черно-пестрой породы из Подмосковных животноводческих хозяйств. Этот выбор полностью оправдал себя по следующим показателям:

- размеры сердца и аорты телят весом 70–95 кг соответствуют размерам этих органов взрослого человека, что позволяет использовать в эксперименте системы вспомогательного кровообращения, сконструированные для человека;
- значения норм физиологических параметров сердечно-сосудистой системы телят близки к значениям параметров сердечно-сосудистой системы человека;
- телята спокойно ведут себя в условиях эксперимента, что позволяет в течение длительного времени осуществлять мониторинг параметров биологической модели и роторного насоса.

Данные экспериментальные исследования как часть входили в программу преклинических исследований, включающую исследования на гидродинамических стендах, и медико-биологические исследования *in vitro* [3].

Экспериментальные исследования включают в себя следующие этапы: предоперационная подготовка животного, хирургическая процедура подключения насоса, постоперационное ведение животного, мониторинг физиологических, гемодина-

мических, технических параметров, визуальный осмотр насоса после окончания эксперимента. Подобные исследования, как правило, проводятся на здоровых животных в хронических экспериментах.

Проводили два вида подключения насоса: экстракорпоральное размещение и имплантацию насоса в грудную полость.

Экстракорпоральное подключение позволяет производить смену насосов (с модификацией отдельных узлов) каждые 48–72 часа с последующей оценкой преимуществ того или иного насоса с точки зрения тромбообразования.

Имплантация в грудную полость осуществляется на этапе экспериментальных исследований, моделируя работу насоса в клинических условиях.

Оценка в процессе экспериментального исследования производилась по следующим критериям:

- показатели травмы крови;
- совместимость работы насоса с сердечно-сосудистой системой биологической модели.

Одновременно оценивалась работа отдельных компонентов аппарата (модуля управления, информационно-вычислительного модуля, модуля автономного питания, модуля сетевого питания) и конструкции системы стыковки узлов насоса с приточной канюлей и выходной магистралью.

В день операции теленку делали премедикацию, вводный наркоз и затем после интубации осуществляли газовый наркоз 1–3% изофлюраном с оксигенацией (40–100%) на наркозно-дыхательном аппарате Servo-Ventilator 900 (Сименс-Элема, Швеция). Производили левостороннюю торакотомию в пятом межреберье с резекцией пятого ребра. При экстракорпоральном подключении производили аортотомию и подшивали к восходящей аорте сосудистый протез, входящий в конструкцию выходной магистрали и, соответственно, выходного кондуита. Затем вскрывали перикард, выделяли верхушку ЛЖ, в которой скальпелем делали надрез и вводили приточную канюлю, входящую в конструкцию входного кондуита. На выходной кондуит одевали датчик ультразвукового расходомера Transonic TS 410 (Transonic Systems, Inc., США). Кондуиты чрескожно выводили наружу, подсоединяли насос, предварительно заполненный физиологическим раствором с гепарином, и после заполнения системы кровью и тщательного удаления воздуха запускали насос с частотой вращения 6000 об/мин, затем постепенно увеличивали производительность насоса 4–5 л/мин. До закрытия грудной полости еще раз оценивали кровоток через насос. После закрытия грудной полости фиксировали насос с кондуитами ближе к хребту. Затем теленка перевозили в постоперационную и располагали в клетке. Производили раннюю эктубацию и при возможности активировали телен-



Рис. 2. Теленок с экстракорпорально подсоединенным осевым насосом

ка. На рис. 2 показан теленок с экстракорпорально расположенным насосом.

В ходе экспериментов проводился мониторинг основных гемодинамических параметров (давления в аорте, центральной вене, расхода крови через насос) и электромеханических параметров экспериментального ОН (скорость вращения ротора насоса, потребляемый электрический ток). Данные параметры регистрировались на специально разработанном аппаратно-программном компьютерном комплексе (рис. 3), разработанном совместно с ООО «БИОСОФТ-М» с использованием программы мониторинга и настройки параметров имплантируемого насоса системы вспомогательного кровообращения человека Pumph [7] и программы обработки результатов длительного мониторинга характеристик имплантируемой системы вспомогательного кровообращения «PUMVIEW».

В ходе экспериментов обращали внимание на изменение амплитуды и формы кривой расхода крови через насос. Пример представления данных на аппаратно-программном компьютерном комплексе мониторинга параметров показан на рис. 4.

На рис 5. показано типичное изображение кривых расхода через насос и артериального давления. Как видно, расход крови через насос имеет пульсирующий характер. При этом средний расход через насос определялся суммарной площадью под кривой расхода, поделенной на сердечный цикл.

Таким образом, при подключении роторного насоса по схеме «ЛЖ – аорта» поток крови через насос имеет явно пульсирующий характер. При этом



Рис. 3. Аппаратно-программный компьютерный комплекс

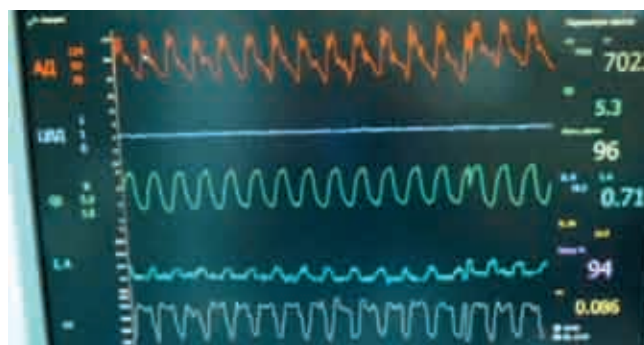


Рис. 4. Пример мониторинга основных данных на аппаратно-программном компьютерном комплексе

максимальная амплитуда расхода совпадает с систолическим давлением в аорте, а минимальная – с диастолическим давлением.

На рис. 6 в качестве примера приведены кривые артериального давления и расхода крови через насос, снятые в одном из экспериментов (эксперимент В).

Как видно, кривые расхода в этом случае значительно отличаются от предыдущих кривых, что связано с частичной окклюзией входа приточной канюли, расположенной в ЛЖ (вход канюли был частично перекрыт межжелудочковой перегородкой).

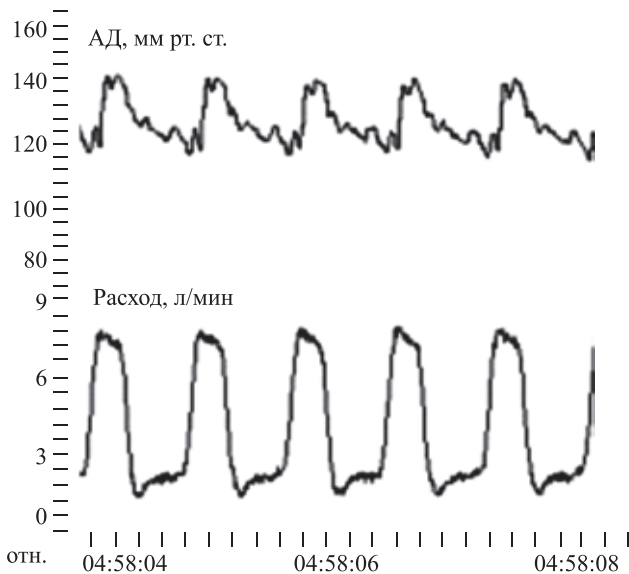


Рис. 5. Кривая артериального давления и расхода крови через насос

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные кривые расхода крови через насос подтверждают ранее полученные на имитаторе кровообращения результаты явно пульсирующего характера кровотока через насос при подключении его по схеме «ЛЖ – аорта» [3]. Это объясняется тем, что в систолическую фазу ЛЖ перепад на насосе будет минимальный и равен разности систолического давления в ЛЖ и систолического давления в аорте. Из-за падающего характера РНХ поток через насос при постоянной скорости вращения ротора будет максимальный. В диастолическую фазу ЛЖ перепад на насосе будет максимальный и равен разности диастолического давления в ЛЖ, близкого к нулю, и диастолического давления в аорте, и, соответственно, поток через насос будет минимальный.

Теоретически, рассматривая работу ОН в условиях компенсированной СН (когда снижение сократимости миокарда сопровождается повышением диастолического давления в ЛЖ), амплитуда кривой расхода в диастолическую фазу должна будет увеличиваться в зависимости от величины диастолического давления.

Однако в этих условиях работа насоса приводит к снижению диастолического давления в ЛЖ, и практически перепад давления и поток крови через насос будут зависеть от диастолического давления в аорте.

Интересно отметить, что расходно-напорные характеристики коммерческих осевых насосов HeartMate II, Jarvik 2000, MicroMed [8] имеют угол наклона α , равный 10–11 мм рт. ст./л/мин, приблизительно в 2 раза меньший угла наклона нашего насоса – 20–22 мм рт. ст./л/мин (рис. 1). Очевидно, что

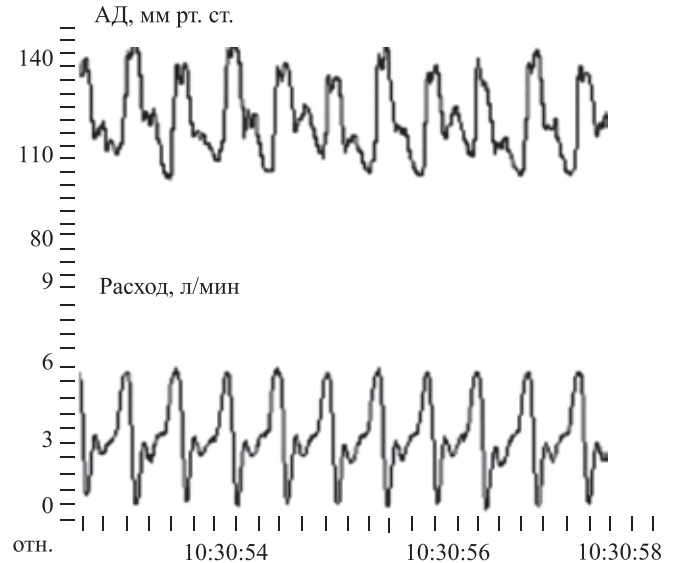


Рис. 6. Кривые артериального давления и расхода крови через насос, снятые в эксперименте В

при этом коммерческие насосы в большей мере стабилизируют перепад давления и в меньшей степени расход через насос. Поэтому эти насосы для поддержания расхода в изменяющихся условиях физической нагрузки требуют введения соответствующего контура автоматического управления.

Анализ кривых расхода крови через насос, полученных в экспериментах на телятах, показал, что расход крови через насос зависит от частоты сердечных сокращений и соотношения фаз давления систола / диастола. Теоретически при постоянном артериальном давлении и амплитуде внутрижелудочкового давления увеличение частоты сокращений и связанное с ним сокращение диастолической фазы или увеличение соотношения систола / диастола должны приводить к увеличению производительности насоса. То есть здесь заложен другой механизм ауторегуляции насоса, который увеличивает или по крайней мере поддерживает производительность насоса при физиологическом изменении частоты сердечных сокращений. И если амплитудные значения расхода крови в насосе в систолу и диастолу при увеличении частоты сердечных сокращений уменьшаются, то средняя производительность насоса увеличивается. Данные соображения кажутся нам особенно важными, когда мы рассматриваем возможные алгоритмы управления роторными насосами. В частности, данные механизмы позволяют насосу, имеющему систему стабилизации скорости вращения и достаточно крутую расходно-напорную характеристику, адекватно изменять свою производительность в зависимости от изменения физической активности организма.

Конечно, проведенные нами эксперименты на животных с использованием ОН не могут полностью воспроизвести все условия взаимодействия насоса и сердца во всем диапазоне от нормы к патологии. В наших экспериментах мы не моделировали СН и рассматривали работу насоса на здоровом сердце. Поэтому полученные экспериментальные результаты можно рассматривать как этап в получении более полного материала для изучения динамики взаимодействия сердца и насоса. По завершении экспериментальной серии, основное назначение которой состоит в подтверждении работоспособности нашего экспериментального осевого насоса в живом организме, мы планируем продолжить исследования с моделированием СН.

ВЫВОДЫ

Теоретический и экспериментальный анализ показал, что осевые насосы, рассматриваемые в литературе как насосы постоянного потока, работают в пульсирующем режиме, при их подключении к сердечно-сосудистой системе по схеме «левый желудочек – аорта», независимо от степени сердечной недостаточности. При этом наклон расходно-напорной характеристики во многом определяет степень пульсации потока через насос. Это позволяет использовать данный механизм для реализации ауторегуляции насоса в условиях стабилизации скорости вращения ротора насоса.

Работа была выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственный контракт № 02.522.12.2010 от 2009 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Birks E.J., George R.S., Hender M. et al.* Assist Device and Pharmacological Therapy: A Prospective Study Reversal of Severe Heart Failure With a Continuous-Flow Left Ventricular Circulation 2011; Vol. 123. P. 381–390.
2. *Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J. et al.* Right Heart Dysfunction After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II Devices // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 832–40.
3. *Коньшева Е.Г., Кудинов В.Л., Дозоров К.Н., Калянин С.А., Кузьмин Г.С.* Стендовые исследования имплантируемого осевого насоса крови // *Медицинская техника.* – 2010. № 6 (264). С. 23–29.
4. *Kaplon R.J., Oz M.C., Kwiatkowski P.A., Levin H.R. et al.* Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996. Vol. 111. P. 13–18.
5. *Thunberg C.A., Gaitan B.D., Arabia F.A., Cole D.J.* Ventricular assist device today and tomorrow // *J. of Cardiothor and Vascular Anesthesia.* 2010. Vol. 24 (4). P. 656–680.
6. *Yamazaki K., Litwak P., Kormos R.L. et al.* An implantable centrifugal blood pump for long-term circulation support // *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs.* 1997. Vol. 43. P. M686–691.
7. *Адашкин А.В., Филатов И.А., Иткин Г.П., Коньшева Е.Г., Селищев С.В., Гусев А.Н.* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010616522 «Программа мониторинга и настройки параметров имплантируемого насоса системы вспомогательного кровообращения человека «Pump-рах». Заявка № 2010614633, 2010.
8. *Frazier O.H., Khalil H.A., Benkowski R.J., Cohn W.E.* Optimization of axial-pump pressure sensitivity for a continuous-flow total artificial heart // *J. of Heart and Lung. Transpl.* 2010. Vol. 29. P. 687–769.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В РАЗРАБОТКЕ ИСКУССТВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА

Беляев Л.В., Жданов А.В.

Владимирский государственный университет им. А.Г. и Н.Г. Столетовых

В статье описаны современные исследования процессов разработки искусственных желудочков сердца. Показаны преимущества применения компьютерных (CAD/CAE) технологий при разработке искусственных желудочков сердца. Представлены системы, разработанные с применением данных технологий.

Ключевые слова: искусственный желудочек сердца, CAD/CAE-технологии, моделирование гемодинамики.

COMPUTER MODELING IN THE DEVELOPMENT OF ARTIFICIAL VENTRICLES OF HEART

Belyaev L.V., Zhdanov A.V.

Vladimir State University A.G. and N.G. Stoletovyh's name

In article modern researches of processes of development of artificial ventricles of heart are described. Advantages of application computer (CAD/CAE) technologies are shown by development of artificial ventricles of heart. The systems developed with application of the given technologies are submitted.

Key words: artificial ventricle of heart, CAD/CAE-technologies, modeling of hemodynamics.

В настоящее время применение аппаратов вспомогательного кровообращения (ВК) и искусственного сердца (ИС) является одним из наиболее радикальных методов лечения рефрактерной сердечной недостаточности. Для этих целей применяются как экстракорпоральные, так и имплантируемые системы механической поддержки. В обоих типах указанных систем элементом, берущим на себя насосную функцию пораженного сердца, является искусственный желудочек сердца (ИЖС) объемного или роторного типа. Одним из основных критериев, определяющих совместимость ИЖС с организмом, который необходимо учитывать при проектировании конструкций ИЖС систем ВК является минимизация процессов травмы крови и тромбообразования в камере ИЖС.

Современный процесс создания ИЖС состоит из нескольких этапов:

- ✓ моделирование (создание геометрической модели ИЖС с учетом требований по обеспечению

ударного объема выброса и показателя эффективности использования объема ИЖС);

- ✓ анализ гемодинамических характеристик потока крови в камере ИЖС с применением метода конечных элементов, реализуемого в САЕ-системах (Computer Aided Engineerin);
- ✓ изготовление ИЖС;
- ✓ проведение стендовых испытаний (оценка гемодинамических характеристик и уровня гемолиза) [1].

Наиболее значимыми этапами являются первые два, т. к. именно они закладывают конструктивные и функциональные параметры будущей конструкции ИЖС. На этапе геометрического моделирования реализуется проектирование в узком смысле, т. е. создается геометрическая модель ИЖС, удовлетворяющая медико-техническим требованиям, требованиям по габаритам и компоновке ИЖС в системе обхода желудочка сердца или искусственно-го сердца.

Статья поступила в редакцию 22.06.11 г.

Контакты: Беляев Леонид Викторович, аспирант кафедры «Технология машиностроения».

Тел. 8 (4922) 479 656, **e-mail:** otleonida@pisem.net

Наиболее оптимальным воплощением данного этапа является объемная модель, созданная средствами твердотельного моделирования, например в системе Pro/ENGINEER. Геометрический процессор Pro/ENGINEER позволяет создавать практически любые геометрические элементы, сложные конструкторские элементы разнообразного профиля, оболочек, поверхностей с помощью объединения непараллельных поперечных сечений, групп элементов и т. д.

Имея объемную модель, можно непосредственно проводить геометрический анализ, не дожидаясь изготовления макетного образца, и в некоторых случаях уточнять геометрию, чтобы исключить обнаруженные взаимопересечения, складки поверхностей и т. д. В результате проведения этого этапа должна быть предложена исходная полностью определенная геометрия конструкции ИЖС, которая будет оптимизирована на стадии САЕ-анализа гемодинамических характеристик потока крови в камере ИЖС. Геометрические параметры, которые можно варьировать для получения оптимального решения, по гемодинамическим показателям, можно установить, проведя анализ конструкций ИЖС существующих систем ВК пульсирующего типа [2–4, 6, 7], который позволил выявить следующее:

- ✓ корпус ИЖС представляет собой полусферу с входным и выходным патрубком;
- ✓ варьируемыми параметрами являются: относительная высота патрубка от центральной плоскости (h); высота патрубка (t); относительная высота патрубка от посадочной поверхности (l); угол между осью патрубка и посадочной поверхностью (α); угол между осью патрубка и центральной плоскостью (ψ); угол конуса патрубка (γ); кривизна основного тела ИЖС (ρ).

Объемная модель ИЖС представлена на рис. 1.

На этапе САЕ-анализа проводится математическое моделирование и анализ гемодинамики в ка-

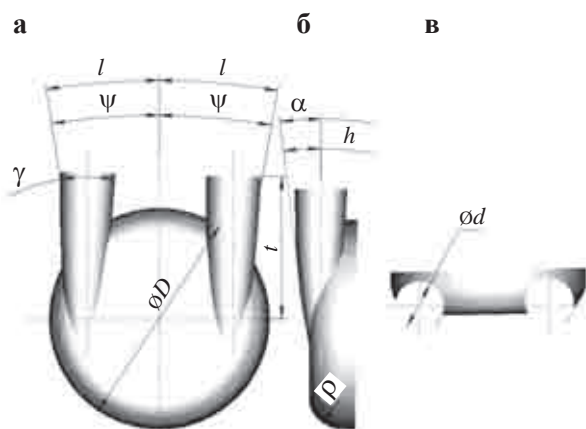


Рис. 1. Упрощенная модель искусственного желудочка сердца: а – вид спереди; б – вид слева; в – вид сверху

мере ИЖС в фазе заполнения и выброса с учетом краевых (геометрия камеры) и начальных (давление на входном и выходном клапане) условий, а также определение показателей гемодинамики, имеющих значение для дальнейшей оптимизации геометрии ИЖС.

Основными параметрами гемодинамики являются максимальное и минимальное значение скорости внутри камеры ИЖС (V_{max} , V_{min}), поле распределения давления, касательные напряжения Рейнольдса (τ), эквивалентная вязкость (EVIS), максимальное и минимальное значение давления (P_{min} , P_{max}), энергия турбулентности ENKE, показатель диссипации ENDS, а также нормализованный индекс гемолиза (НИ) [5]. По этим показателям можно судить о наличии застойных зон в камере, об опасности механического гемолиза и характере теплообмена при диссипации турбулентных вихрей.

Этап оптимизации по заданным показателям гемодинамики непосредственно следует за анализом и необходим, если при анализе обнаружено несоответствие между требуемыми и полученными характеристиками. На этом этапе осуществляется реализация таких мероприятий, как скругление границ поверхностей, изменение геометрии патрубков, типа клапанов. На этапе оптимизации проводится экспертная оценка всех вариантов и выбор наилучшего из них.

Подобный гидродинамический анализ требует построения конечно-элементных моделей ИЖС в специализированном модуле гидродинамического анализа системы ANSYS/FLOTRAN. Его преимущества заключаются, во-первых, в том, что в настоящее время этот модуль является ведущим конечно-элементным решателем задач гидродинамики. Во-вторых, он позволяет импортировать твердотельные модели Pro/ENGINEER без нарушения геометрии и с сохранением ассоциативности, так как не использует переходных форматов.

На этом этапе проводился САЕ-анализ ИЖС мембранного типа с подвижной мембраной (в динамике), который может быть представлен следующим образом. Исходная твердотельная модель представляет собой внутренний объем ИЖС с учетом реальной геометрии основного тела, клапанов, радиусов и переходов. Для ИЖС данного типа необходимо наличие основного тела ИЖС, входного и выходного патрубков и обычно плоской подвижной стенки мембраны.

Для проведения расчетов были приняты следующие допущения:

- принято условие подвижности мембраны, которая в фазу систолы имеет скорость 10,5 мм/с, а в фазу диастолы – 21 мм/с;
- первоначальное давление в патрубках и основном объеме принимается равным нулю, именно

Гемодинамические характеристики конструкций ИЖС

Параметр	Значение				
Частота сердечных сокращений, Гц	1	1,25	1,5	1,75	2
Время систолы, с	0,248	0,198	0,165	0,142	0,124
Скорость потока, мм/с	198	249	299	347	398
Первоначальная геометрия (начальная модель)					
Макс. показатель ENKE	552	628	713	795	880
Макс. напряжения Рейнольдса, Па	585	665	758	843	932
Скорость движения эритроцитов, %	63,3	73,3	87,9	101,5	132,5
Объем свободного гемоглобина, %	0,065				
Показатель гемолиза, г/(100 л)	0,354	0,443	0,531	0,620	0,940
Исправленная геометрия (предлагаемая модель)					
Макс. показатель ENKE	319	474	492	569	684
Макс. напряжения Рейнольдса, Па	338	502	521	603	725
Скорость движения эритроцитов, %	16,6	23,5	30,9	45,2	63,9
Объем свободного гемоглобина, %	0,033				
Показатель гемолиза, г/(100 л)	0,222	0,279	0,335	0,389	0,446

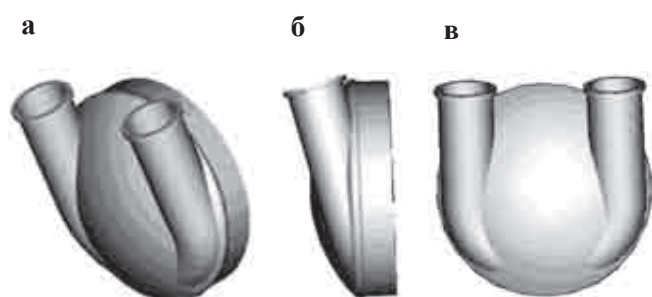


Рис. 2. Твёрдотельная модель предлагаемого варианта ИЖС: а – ИЖС в аксонометрии; б – вид справа; в – вид спереди

в этом случае система сама определяет создаваемое жидкостью давление в любой момент времени сердечного цикла;

- при исследовании принято, что частота сердечных сокращений кровяного насоса составляет $f = 1$ Гц (60 ударов в минуту), в течение 0,5 с происходит систола, а затем в течение остальных 0,5 с – диастола (отношение систола / диастола $\beta = 1 : 1$).

Для исследования была принята жидкость, аналогичная по составу крови, которая имеет следующие параметры:

- вязкость: $6 \cdot 10^{-3}$ Па/с;
- плотность: $1,06 \cdot 10^{-3}$ Па/с;
- тип течения: турбулентное;
- тип модели турбулентности – стандартный;
- тип конечного элемента: FLUID 142.

После проведения оптимизации с учетом полученных данных была разработана модель ИЖС, представленная на рис. 2.

Сравнительные показатели первоначальной и предлагаемой модели ИЖС представлены в табл.

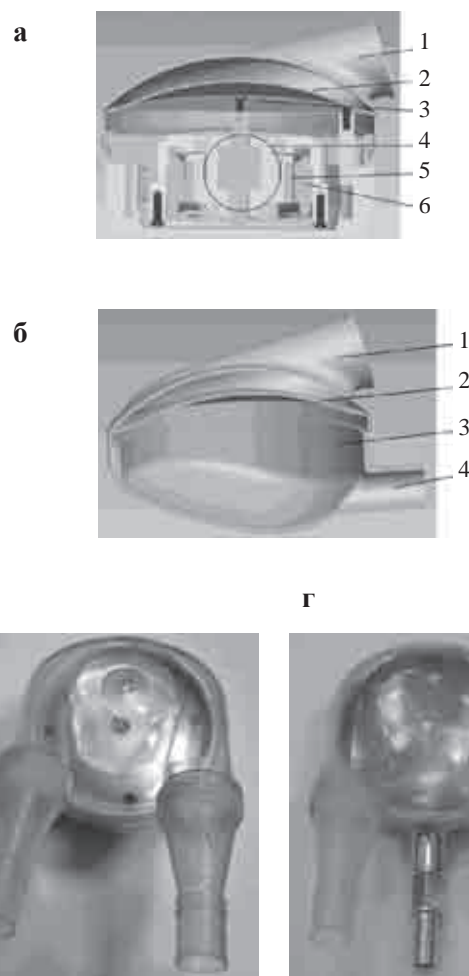


Рис. 3. Внешний вид аппаратов ВК на базе ИЖС в сборе: а – твердотельная имплантируемая модель с электро-механическим приводом на базе ролико-винтового механизма: 1 – ИЖС, 2 – мембрана, 3 – толкатель, 4 – РВМ, 5 – ротор, 6 – статор; б – твердотельная модель с пневматическим приводом: 1 – ИЖС, 2 – мембрана, 3 – пневмокамера, 4 – штуцер для подвода воздуха; в, г – фотографии изготовленных ИЖС

В данной конструкции ИЖС можно выделить следующие особенности:

- ✓ симметричность расположения патрубков (для обеспечения технологичности и простоты изготовления);
- ✓ наличие бурта по периферии основного тела ИЖС (для закрепления на имплантируемом приводе);
- ✓ наличие буртов на выходе патрубков (для установки клапанов);
- ✓ одинаковый наклон входного и выходного патрубков к основному телу ИЖС (угол наклона 14° выбран из проведенного выше анализа);
- ✓ наличие закруглений в нижней части патрубков (для обеспечения закручивания потока при заполнении и устранения зон стагнации);
- ✓ обеспечение плавных переходов (скруглений) между патрубками и основным телом.

Также необходимо отметить, что разработанная конструкция ИЖС может быть использована как с пневматическим приводом, характерным для экстракорпоральных систем, так и с электромеханическим – характерным для имплантируемых системы ВК. Компоновка аппаратов ВК с электромеханическим и пневматическим приводом представлена на рис. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Беляев Л.В., Морозов В.В., Жданов А.В.* Обоснование конструкций лабораторных стендов для исследования характеристик систем вспомогательного кровообращения и искусственного сердца // *Мехатроника, автоматизация, управление*. М.: Новые технологии, 2010. № 2. С. 51–56.
2. Arrow International, Inc. Medical Device Manufacturer [online]. <http://www.arrowintl.com/>.
3. Arrow Penn State LionHeart [online]. <http://www.hmc.psu.edu/lionheart/>.
4. EXCOR VAD: Instructions for Use. Berlin: Berlin Heart AG, 2004. 70 p. (http://www.berlinheart.de/EXCOR_VAD_English.pdf).
5. *Okamoto K., Fukuoka S.-I., Momoi M. et al.* FEM and CAD/CAM technology applied for the implantable LVAD // *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support*. 2001. Vol. 1 (4). P. 391–398.
6. Thoratec Ventricular Assist Device System: Instructions for Use. Pleasanton: Thoratec Corp., 2006. 46 p. (http://www.thoratec.com/medical-professionals/pdf/files/Thor_VAD_IFU_15003J_ENGLISH.pdf).
7. Thoratec HeartMate XVE LVAS Operating Manual. Pleasanton: Thoratec Corp., 2006. 179 p. (http://www.thoratec.com/medical-professionals/pdf/files/XVE_Op_Manual_28080F_ENGLISH.pdf).

О ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКИХ РОГОВИЦ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

Борзенко С.А.¹, Ролик О.И.¹, Онищенко Н.А.², Комах Ю.А.¹

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

² ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

В статье проанализированы традиционные и современные методы консервации трупных донорских роговиц, предназначенных для сквозной и задней послойной кератопластики. Обсуждается перспектива ослабления повреждающих эффектов гипотермии на ткани роговицы и повышения эффективности сохранения монослоя эндотелиальных клеток путем включения биорегуляторных пептидов в составы консервирующих сред. Подчеркивается важная роль использования пептидных препаратов – ревитализаторов нового поколения – для сохранения витальных свойств эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: эндотелий роговицы, трансплантат роговицы, цитоплазматические пептиды, регуляторные пептиды, консервация роговицы.

ABOUT IMPROVEMENT OF CORNEAL GRAFT PRESERVATION BY USING REGULATORY PEPTIDES

Borzenok S.A.¹, Rolik O.I.¹, Onischenko N.A.², Komakh Y.A.¹

¹The Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow

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

It was analyzed traditional and modern types of cadaveric donor corneas preservation for penetrating keratoplasty, descemet stripping endothelial keratoplasty and descemet membrane endothelial keratoplasty. It was described the possibility of corneal damage decreasing and increasing of efficient corneal endothelia cells preserving by using regulatory peptides into preserving medium. It was emphasized the main role of peptide drugs as new generation revitalizers for preserving viability of endothelial cells.

Key words: cornea endothelium cells, corneal graft, cytoplasm peptides, regulatory peptides, cornea preservation.

Проблема трупного тканевого донорства и трансплантации функционально полноценных роговиц является одним из наиболее сложных и актуальных аспектов офтальмологии [1, 3, 5, 6, 8, 15, 22, 33, 36, 39].

Для прозрачного приживления сквозного трансплантата роговицы необходима максимальная сохранность жизнеспособности его эндотелиальных клеток (ЭК), обеспечивающих нормальную гидратацию и прозрачность посредством транспортной и насосной функций этих клеток [6, 36]. ЭК роговицы

представляют собой высокодифференцированные клетки, имеющие нейроглиальное происхождение [2, 12, 13, 18, 31]. Поскольку ЭК не способны к митотической регенерации, то после сквозной и задней послойной кератопластики и их значительной потери в посттрансплантационном периоде возникает сначала функциональная декомпенсация роговицы, а затем необратимое помутнение трансплантата [6, 36]. В этой связи сквозную трансплантацию роговицы принято называть *искусством пересадки одного клеточного слоя* [6].

Статья поступила в редакцию 20.06.11 г.

Контакты: Онищенко Нина Андреевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией биотехнологии стволовых клеток.

Тел. 8 (499) 190 45 31, **e-mail:** illak@mail.ru

Выкраивание и фиксация роговичного трансплантата при сквозной и задней послойной кератопластиках сопровождаются потерей ЭК, и поэтому полагают, что исходная плотность эндотелиальных клеток должна быть не менее 2800–3000 кл/мм² [39]. Исходно высокая плотность ЭК важна еще и потому, что на этапе консервации в ЭК трупных донорских роговиц возникает ряд морфофункциональных перестроек, сопровождающихся десквамацией ЭК и снижением их жизнеспособности [29, 36].

В этой связи повышение жизнеспособности и стабилизация плотности ЭК трупных донорских роговиц на этапе их консервации и подготовки к трансплантации является крайне важной и актуальной задачей [1].

В современной офтальмологии исследуются возможности трех основных методов консервации роговиц – гипотермическая консервация, нормотермическое культивирование и криоконсервация. Разные возможности сохранения роговиц требуют индивидуальной оценки каждого из этих методов.

ДОСТОИНСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ КОНСЕРВАЦИИ РОГОВИЦЫ

Гипотермическая консервация роговиц в жидких средах

В 1974 г. В.Е. McCarey и Н.Е. Kaufman предложили принципиально новый метод гипотермической консервации донорских роговиц для сквозной кератопластики, который основан на использовании питательной среды 199, высокомолекулярного декстрана, фосфатного буфера, индикатора рН и антибиотиков [38]. Было показано, что роговицы кроликов, консервированные в этой среде при +4 °С, сохраняют свою жизнеспособность до 14 дней. Однако дальнейшими исследованиями D.S. Hull и соавт. было установлено, что консервация кроличьих роговиц в среде МакКери–Кауфмана уже на 2–3-и сутки приводит к значительному отеку стромы, а к 7-м сут – к полной потере жизнеспособности ЭК и значительному снижению их плотности [30].

В 1985 г. Н.Е. Kaufman и соавт. усовершенствовали состав жидкой среды и включили в него осморегуляторные компоненты для снижения отека роговицы – K-Sol [34]. Морфологическими исследованиями было выявлено увеличение сроков полной структурной сохранности ЭК трупных донорских роговиц до 10 суток при гипотермической консервации, однако при этом функциональная активность ЭК роговиц и их жизнеспособность отсутствовали уже к 3–4-м сут [21, 27].

Немногим позже разработанные в США среды Dextsol и Optisol, а в Европе – Eusol, содержащие осморегуляторные компоненты, стали широко применяться в Глазных банках всего мира, так как позволяют сохранять жизнеспособность и пороговую плотность ЭК при гипотермической консервации роговиц до 4 сут [35, 40].

Дальнейшее совершенствование процесса консервации донорского материала, способствующего увеличению сроков сохранения и качества витальных свойств роговиц, привело к созданию консервирующих сред, основанных на новых принципах.

В 1990 г. впервые в России был предложен состав отечественной среды для консервации роговицы (пропись Борзенка–Мороз), который также содержал осмореактивные компоненты, но отличался от вышеперечисленных сред адекватным подбором аминокислотного состава и содержанием энергетически значимого субстрата – натрия γ -оксибутирата, способствующих пролонгированию энергетического метаболизма и оказывающих выраженное защитное действие на ЭК, обеспечивая стабилизацию клеточных мембран, их исходную плотность и достаточный уровень содержания в них макроэргических соединений по крайней мере до 6 сут [1]. В настоящее время среда Борзенка–Мороз применяется во всех Глазных банках и Лабораториях консервации роговиц Российской Федерации.

Анализ причин ограниченных сроков гипотермической консервации роговиц позволил констатировать невозможность дальнейшего увеличения сохранения донорского материала гипотермическими методами, так как сама гипотермия, снижающая энергетическую потребность тканей, постепенно из фактора защиты превращается в фактор клеточного и тканевого повреждения. [9]. В результате воздействия пониженных температур в клеточных структурах развиваются конформационные перестройки (в структуре мембранных липидов и белков, регулируемых энергией слабых связей), которые нарушают адекватность сниженного энергетического метаболизма, усиливают диффузионные процессы, становятся факторами повреждения клеток и деструкции тканей.

Для увеличения допустимых сроков применения метода гипотермической консервации донорских тканей, в том числе и в роговицах, необходимо использовать тканевые метаболиты и фармакологические препараты, которые бы встраивались в мембранные структуры и повышали бы эффективность внутриклеточных взаимодействий органелл, а также межклеточных взаимодействий в тканях для сохранения целостности и витальности тканевых структур [16].

Консервация роговиц методом органного культивирования

Еще в 70-х годах прошлого столетия D.J. Doughman и соавторы [25, 26] детально разработали, экспериментально доказали и предложили для клинического применения нормотермическую технику ($t = +34\text{ }^{\circ}\text{C}$) консервации донорских роговиц в культуральных периодически заменяемых средах для сквозной кератопластики сроком до 33 суток. Эту технику авторы назвали методом органного культивирования. S. Sperling и соавт. [42] трансплантировали в клинику роговицы, консервированные этим методом в течение нескольких суток, и получили обнадеживающие результаты, анализируя толщину и плотность эндотелиальных клеток роговицы. Однако W.M. Bourne и соавт. [22] позже установили, что в отдаленном посттрансплантационном периоде потеря ЭК роговиц после применения метода органного культивирования имела сходные результаты снижения плотности ЭК в роговицах, консервированных гипотермическим методом.

Тем не менее в силу ряда неоспоримых достоинств метод органного культивирования был признан альтернативным гипотермической консервации донорских роговиц в жидких средах [22]. Основным достоинством этого метода является так называемая «Восьмидневная система профилактики контаминации», обеспечивающая скрининг потенциально контаминированного донорского материала и устранение риска развития посттрансплантационного эндофтальмита. В настоящее время метод органного культивирования применяется только в некоторых Глазных банках Европы в связи с его высокой себестоимостью (использование и замена дорогостоящих культуральных сред и значительные трудозатраты на проведение культуральной работы).

Криогенная консервация донорских роговиц

В настоящее время криогенная консервация клеток и тканей в жидком азоте при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ широко применяется в биологии и некоторых областях медицины. Метод позволяет сохранять клетки в жизнеспособном состоянии практически бессрочно. К сожалению, попытки многих исследователей [17, 19, 33] детально разработать программу пошагового замораживания тканей трупных донорских роговиц, подобрать оптимальные составы вне- и внутриклеточных протекторов, а также и их концентрации для защиты ЭК от низкотемпературного повреждения с последующим хранением в жидком азоте, пока не дали положительных результатов в клинике [24]. Прежде всего это связано с неравномерной кристаллизацией внутриклеточной воды, наруша-

ющей белково-липидные взаимодействия клеточных мембран при воздействии криогенных температур и размораживании роговиц [9]. Морфологически это проявляется образованием множественных отверстий в цитоплазматических мембранах ЭК и значительной их потерей после размораживания – 11–33% [3, 4, 10].

В настоящее время метод криогенной консервации донорских роговиц находится на стадии поиска принципиально новых методологических подходов [23].

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОЛОНГИРОВАННОГО СОХРАНЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДОНОРСКИХ РОГОВИЦ С ПОМОЩЬЮ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ

В процессе органного культивирования и гипотермической консервации изолированных донорских роговиц из-за воздействия неблагоприятных факторов консервации нарушаются прежде всего процессы синтеза тканевых пептидов и белков, что нарушает баланс процессов деструкции и регенерации сохраняемой ткани. Особенно тормозятся процессы регенерации при дефиците мембранозависимых пептидов в тканях и соответственно в консервационных средах. В ряде работ была показана принципиальная возможность активации синтеза ДНК, митотической и миграционной активности ЭК роговиц с помощью эпидермального фактора роста (EFG), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), тромбоцитарного фактора роста (PGF), инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF-1), а также путем комбинации их с фетальной бычьей сывороткой, трансферинном, гепарином, 3',5'-циклическим монофосфатом, селеном [36, 43–45]. При этом наиболее выраженный эффект оказывали FGF и EFG. В 2009 г. Y.J. Shin и соавт. опубликовали результаты исследований о защитном действии Кластерина (полипептида, регулирующего апоптоз) на ЭК роговицы [41]. По их мнению, применение этого регуляторного белка предотвращает апоптоз клеток, вызванный окислительным стрессом. Предотвращение апоптоза является, очевидно, результатом включения используемого пептида в процессы внутриклеточного структурного и информационного взаимодействия, результатом которого становится сохранение исходных витальных свойств клеток.

Показано, что одним из отличительных свойств цитоплазматических регуляторных пептидов, определяющих их регуляторные свойства в клетках, является эффект «наведения», или *органного тропизма*, эффект гомологичности [20]. Этот эффект был доказан при использовании меченых радионукли-

дами регуляторных пептидов, которые при введении животным подкожно кумулировались в тех тканях и органах, из которых они были выделены.

В основе реализации органного тропизма лежит органоспецифическая маркировка пептидов в процессе их синтеза на рибосомах, а за распределение в клетках вновь синтезированного пептида отвечает универсальная ZIP-система, обнаруженная во всех эукариотических клетках [20]. В процессе синтеза регуляторный пептид наделяется индивидуальным ZIP-кодом, своего рода почтовым индексом, благодаря которому белок, попав в системный кровоток или лимфу, находит своего адресата – гомологичную ткань или орган, в котором он был синтезирован. Специализированные рецепторы клетки считывают с пептида ZIP-код и определяют его дальнейшее участие в регуляции внутриклеточного гомеостаза и клеточного генома. Практическая значимость ZIP-системы заключается еще в том, что большинство регуляторных пептидов не имеют видовой специфичности: цитоплазматические пептиды, выделенные из тканей одного животного, кумулируются и регуляторно влияют на гомологичные ткани и органы другого животного и человека.

В целях восстановления и поддержания структуры и функции ЭК трупных донорских роговиц в процессе их консервации значительный интерес могут представлять фармакологические препараты на основе гомологичных клеточных пептидов, полученных из тканей глаза. К таким препаратам нового поколения относятся цитамини отечественного производства [7, 14] и тканевая панель препаратов NeuDIL импортного производства [11, 28]. К сожалению, отечественная фармакологическая промышленность не производит препаратов регуляторных пептидов, тропных к эндотелиальным клеткам роговицы. До настоящего времени единственным органотропным препаратом, полученным из регуляторных пептидов клеточной цитоплазмы эмбриональных роговиц промышленных животных, является препарат NeuDIL Nr.37 «Cornea», который выпускается немецкой фирмой «VitOrgan» и имеет Государственную регистрацию в Российской Федерации.

Препарат NeuDIL Nr.37 содержит регуляторные пептиды из цитоплазмы клеток фетальных и ювениальных роговиц животных, является основным регенераторным средством для роговицы, улучшающим процессы внутриклеточной репарации, диффузии, осмоса, стимулирующим метаболизм и восстанавливающим цитоархитектонику различных клеток роговицы [11, 43]. Это дает нам основание полагать, что при введении оптимальных доз этого препарата в составы культуральных сред как при органном культивировании, так и особенно при гипотермической консервации роговиц, удастся по-

высить эффективность использования этих методов – увеличить допустимые сроки сохранения роговиц и сохранить их витальные свойства, способные обеспечить приживание донорских роговиц в посттрансплантационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современного состояния проблемы консервации трупных донорских роговиц позволяет прийти к заключению, что для дальнейшего повышения сроков и качества трансплантатов перспективно должно быть включение в составы консервирующих сред регуляторных пептидов, выделенных из тканей роговиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борзенок С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности Глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы // Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. С. 309.
2. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. Одесса: АстроПринт, 2003. 655 с.
3. Гундорова Р.А., Бордюгова Г.Г., Травкин А.Г. Сохранность структур роговой оболочки при различных способах консервирования // Материалы межд. конф. по кератопластике и кератопротезированию. Одесса, 1978. С. 70–71.
4. Илатовская Л.В., Маслова-Хорошилова И.П., Дервянко В.П. Ультраструктура роговицы глаза человека после криоконсервации // Межд. конф. по кератопластике и кератопротезированию: Тез. докл. Одесса, 1978. С. 74–75.
5. Каспаров А.А., Ермаков Н.В., Раннопорт Ю.М. Эндотелий трансплантата донора после сквозной кератопластики // Вестн. офтальмол. 1990. Т. 106. № 5. С. 12–16.
6. Конаева В.Г. Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982. 435 с.
7. Максимов И.Б. Применение препарата ретиналамин в офтальмологии: Пособие для врачей. СПб., 2005. 20 с.
8. Мороз З.И., Тахчиди Х.П., Калинин Ю.Ю. и др. Современные аспекты кератопластики // Федоровские чтения «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы». М., 2004. С. 280–288.
9. Онищенко Н.А., Кирпатовский В.И. Влияние низких температур на структурно-функциональную целостность изолированных органов // Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применению искусственных органов / Под ред. В.И. Шумакова). Тула: Репроникс Лтд., 1998. 152. 179 с.
10. Попова З.С., Королев В.В. Ультраструктура роговой оболочки, консервированной криометодом // Вестн. офтальмологии. 1979. № 2. С. 32–36.

11. *Ролик И.С.* Фетальные органопрепараты: клиническое применение. М., РегБиоМед, 2003. С. 736.
12. *Ронкина Т.И.* Закономерности возрастных изменений эндотелия роговицы человека в норме и патологии, возможности активации пролиферации эндотелия и их назначение в офтальмологии: Дис. ... д-ра мед. наук в форме науч. доклада. М., 1994. 48 с.
13. *Федоров С.Н., Ронкина Т.И., Явишева Т.М.* Эндотелий роговицы человека. М.: МНТК «Микрохирургия глаза», 1993. 126 с.
14. *Хавинсон В.Х., Трофимова С.В.* Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб., 2003. 44 с.
15. *Ченцова Е.В.* Система патогенетически обоснованного лечения ожоговой травмы глаз: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 304 с.
16. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А., Курпатовский В.И.* Фармакологическая защита трансплантата. М.: Медицина, 1983. 232 с.
17. *Юрченко Т.Н.* Гипотермическая и низкотемпературная консервация роговицы и течение восстановительного периода после трансплантации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1982. 37 с.
18. *Явишева Т.М.* Морфо-функциональные особенности эндотелия роговицы человека в норме и патологии и отбор донорского материала для кератопластики: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 198 с.
19. *Armitage W.J., Juss B.K.* The influence of cooling rate on survival of frozen cells differs in monolayers and in suspensions // *Cryoletters*. 1996. Vol. 17. P. 213–218.
20. *Blobel G.* 1999. www.nobel-laureates.com
21. *Bourne W.M.* Endothelial cell survival on transplanted human corneas preserved at 4 C in 2,5% chondroitin sulfate for one to 13 days // *Am. J. Ophthalmol.* 1986. Vol. 102. № 3. P. 382–386.
22. *Bourne W.M.* The endothelial cell assay method for the evaluation of corneal preservation // *The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea III*. New York, 1988. P. 111–114.
23. *Breddehorn-Mayr T., Duncker G.I.W., Armitage W.J.* Eye Banking // *Developments in Ophthalmology*. 2009. Vol. 43. P. 63–69.
24. *Brunette I., Le Francois M., Tremblay M.C., Guertin M.C.* Corneal transplant tolerance of cryopreservation // *Cornea*. 2001. Vol. 20. P. 590–596.
25. *Doughman D.J.* Prolonged donor preservation in organ culture: long term clinical evaluation // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1980. Vol. 78. P. 567–628.
26. *Doughman D.J., Van Horn D., Harris J.E. et al.* The ultrastructure of human organ-cultures cornea. I. Endothelium // *Arch. Ophthalmol.* 1974. Vol. 92. P. 516–523.
27. *Farge E.J., Fort R.A., Wilhelmus K.R. et al.* Morphologic changes of K-Sol preserved human corneas // *Cornea*. 1989. № 8. P. 159–169.
28. *Heine H.* Wissenschaftliche Grundlagen der Organtherapie // *Tierärztliche Umschau*. 1996. Vol. 51. P. 71–73.
29. *Hsu J.K.W., Cavanagh H.D., Jester J.V. et al.* Changes in corneal endothelial apical junctional protein organization after corneal cold storage // *Cornea*. 1999. Vol. 18. № 6. P. 712–720.
30. *Hull D.S., Green K., Thomas L.* Effect of HEPES buffer on corneal storage in MK medium // *Acta ophthalmol.* 1984. Vol. 62. № 6. P. 900–910.
31. *Hwang D.G.* Proliferative Capacity of the Corneal Endothelium // *V. World Cornea Congress*. Washington, DC, 2005. P. 16.
32. *Joseph K.W. Hsu, M.D., H. Dwight Cavanagh M.D. et al.* Changes in Corneal Endothelial Apical Junctional Protein Organization After Corneal Cold Storage // *Cornea*. 1999. Vol. 18. Is.6. P. 712–720.
33. *Kaufman H.E.* Corneal cryopreservation and its clinical application // *Transplant. Proc.* 1976. Vol. 8. № 2. P. 149–152.
34. *Kaufman H.E., Varnell E.D., Kaufman S. et al.* K-Sol corneal preservation // *Am. J. Ophthalmol.* 1985. Vol. 100. № 2. P. 299–304.
35. *Kaufman H.E., Beuerman R.W., Steinemann T.L. et al.* Optisol corneal storage medium // *Arch. Ophthalmol.* 1991. Vol. 109. P. 864–868.
36. *Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J.* *Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management: 2nd Edition*. Elsevier-Mosby, 2005. Vol. 1. 1409 p.
37. *Maria B. Grant, Peng T. Khaw, Gregory S. Schultz, Julie L. Adams, Robert W. Shimizu.* Effects of Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor, and Transforming Growth Factor-B on Corneal Cell Chemotaxis // *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1992. Vol. 33. P. 3292–3301.
38. *McCarey B.E., Kaufman H.E.* Improved corneal storage // *Invest. Ophthalmol.* 1974. Vol. 13. P. 165–173.
39. *Melles G.R., Eggink F., Lander F.* A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty // *Cornea*. 1998. № 17. P. 618–626.
40. *Sato E.H.* Current Status of Corneal Storage // *V. World Cornea Congress: Program abstracts*. Washington, DC, 2005. P. 16.
41. *Shin Y.J., Kim J.H., Seo J.M., Lee S.M., Hyon J.Y., Yu Y.S., Wee W.R.* Protective effect of clusterin on oxidative stress-induced cell death of human corneal endothelial cells. // *Mol Vis*. 2009. Vol. 16. № 15. P. 2789–2795.
42. *Sperling S., Olsen T., Ehlers N.* Fresh and cultured corneal grafts compared by post-operative thickness and endothelial cell density // *Acta ophthalmol.* 1981. Vol. 59. № 4. P. 566–575.
43. *Theurer K.E.* Patent BRD: DR 1040748. Verfahren zur Gewinnung organspezifischer Fraktion aus Organgewebe. 20.05.57. In: Theurer K.E. *Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular- u. Immunobiologie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag. 1987. P. 227–230.
44. *Tripathi B.J., Kwait P.S., Tripathi R.C.* Corneal growth factors: a new generation of ophthalmic pharmaceuticals // *Cornea*. 1992. Vol. 9. P. 2–9.
45. *Vincent P.T., Hoppenreijts, Elisabeth Pels, Gijs F.J. M. Vrensen, W. Frits Treffers.* Basic fibroblast growth factor stimulates corneal endothelial cell growth and endothelial wound healing of human corneas // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994. Vol. 35. № 3. P. 931–944.
46. *Xin Gu, EunDuck P. Kay.* Distribution and Putative Roles of Fibroblast Growth Factor-2 Isoforms in Corneal Endothelial Modulation // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998. Vol. 39. № 12. P. 2252–2258.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ВАСИЛИЯ ВАСИЛЬЕВИЧА ЧЕСТУХИНА

Исполнилось 70 лет старейшему сотруднику ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, заслуженному врачу РФ, доктору медицинских наук, профессору Честухину Василию Васильевичу.

После окончания лечебного факультета 1-го ММИ им. И.М. Сеченова в 1963 году Василий Васильевич Честухин как человек, серьезно увлеченный спортом (мастер спорта по спортивной гимнастике), идет работать в Государственный ордена Ленина институт физической культуры. В течение пяти лет он является спортивным врачом, работает со сборными командами СССР. В 1968 году Василий Васильевич решает, по его собствен-

ному выражению, «стать настоящим врачом» и переходит на должность врача хирургической клиники в Научный центр хирургии, а в декабре 1969-го – в организованный тогда НИИ трансплантации органов и тканей в качестве врача кабинета зондирования. В 1976 году В.В. Честухин становится руководителем отделения диагностики и рентгенохирургических методов лечения. Здесь проявляется научная целеустремленность и исследовательский талант Василия Васильевича. Стремление глубоко познать суть явления позволило ему организовать и успешно выполнить большой объем новаторских исследований гемодинамики и метаболизма человека с помощью длительной имплантации катетеров в различные отделы сосудистой системы здорового человека. Честухиным В.В. и руководимым им коллективом проведено фундаментальное изучение взаимосвязи функции и кровоснабжения сердца у здоровых людей и больных с сердечной патологией. В результате этих работ были получены уникальные научные результаты, нашедшие применение в решении проблемы адаптации организма человека к условиям космического полета и заложены основы патофизиологической оценки результатов реваскуляризации миокарда при осложненных формах ИБС.

Диссертация доктора медицинских наук Честухина В.В. «Оценка функционального резерва сердца при аневризме левого желудочка в комплексе показаний к ортотопической трансплантации сердца» была признана ВАК лучшей диссертационной работой 1994 года.

Василий Васильевич Честухин одним из первых в нашей стране применил эндоваскулярные методы в лечебных целях. С середины 90-х годов он со своим коллективом успешно развивает интервенционную кардиологию. Василий Васильевич Честухин является основателем научной школы, заложившей фундамент понимания механизмов адаптации сердца человека к широкому спектру патологических факторов. Под его руководством защищено более десяти кандидатских и докторских диссертаций, опубликовано более 300 научных работ, зарегистрировано три патента. Честухин В.В. – лауреат премии Правительства РФ за разработку и внедрение в клиническую практику пересадки сердца, награжден Почетной грамотой Правительства РФ в 2009 году.

Ученики Василия Васильевича Честухина сегодня руководят отделениями эндоваскулярной диагностики и лечения в нескольких лечебных учреждениях России. Среди специалистов и пациентов он заслуженно является признанным авторитетом в вопросах коронарной ангиопластики у особо тяжелой категории больных с выраженной миокардиальной недостаточностью, сопутствующей патологией и распространенным атеросклерозом.

Василий Васильевич – добрый, отзывчивый человек, любящий жизнь во всех ее проявлениях, заботливый руководитель, надежный друг.

Редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором членом-корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Владимировичем Готье и коллектив ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова сердечно поздравляют В.В. Честухина с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и профессиональных успехов.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ЮРИЯ ГЕОРГИЕВИЧА МАТВЕЕВА

7 ноября 2011 года исполняется 70 лет заслуженному врачу РФ, заведующему отделением искусственного кровообращения Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития РФ Матвееву Юрию Георгиевичу.

После окончания в 1969 году лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова Юрий Георгиевич поступил в клиническую ординатуру, а затем в аспирантуру при ИССХ им. А.Н. Бакулева АМН СССР. В 1975 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Коронарная гемодинамика и потребление кислорода при перфузии изолированного сердца».

С марта 1977 года Юрий Георгиевич работает в НИИ трансплантологии и искусственных органов. Юрий Георгиевич является специалистом с большой буквы в области искусственного кровообращения и вспомогательной оксигенации. Ю.Г. Матвеев стоял у истоков развития перфузиологии в нашей стране, в том числе при трансплантации сердца и комплекса «сердце – легкие». Обладая глубокими знаниями в клинической и экспериментальной перфузиологии, он щедро делится ими с коллегами и молодыми врачами.

С сентября 1990 года по настоящее время Юрий Георгиевич – заведующий отделением искусственного кровообращения. Под его руководством отделение выполняет большой объем работы на высоком профессиональном уровне.

Ю.Г. Матвеев является автором и соавтором многочисленных научных работ по проблемам искусственного кровообращения, трансплантологии, кардиохирургии, в том числе имеет 4 авторских свидетельства.

В 2009 году Юрий Георгиевич был награжден Почетной грамотой Правительства РФ.

В течение многих лет он активно ведет общественную работу, являясь председателем профсоюзного комитета центра.

Юрия Георгиевича отличает высокое чувство долга, порядочность, отзывчивость. Свой юбилей Юрий Георгиевич встречает полный энергии и творческих замыслов.

Редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» вместе с главным редактором членом-корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Владимировичем Готье и коллектив сотрудников ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова сердечно поздравляют Юрия Георгиевича Матвеева с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, творческих успехов и долгих лет жизни.



ПОЗДРАВЛЯЕМ АЛЕКСАНДРА СЕМЕНОВИЧА НИКОНЕНКО

9 ноября 2011 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 47 лет хирургической, научной, педагогической и общественной деятельности известного ученого-хирурга, члена-корреспондента Национальной академии наук Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, лауреата Государственной премии Украины, доктора медицинских наук, профессора Александра Семеновича Никоненко.

Александр Семенович Никоненко родился в семье военного врача. В 1964 г. закончил Рязанский медицинский институт им. академика И.П. Павлова. С 1964-го по 1966 гг. работал хирургом в Шиловской районной больнице Рязанской области. Его первым учителем был опытный хирург И.Г. Макаров. В 1966 г. поступил в аспирантуру на кафедру госпитальной хирургии Рязанского медицинского института и в 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию по проблеме хирургического лечения ишемической болезни сердца. Формирование и становление А.С. Никоненко как хирурга и ученого проходило под руководством известных хирургов: профессоров Б.П. Кириллова, М.Д. Князева, академика Г.В. Кнышова, доцента В.А. Лысенко, профессоров А.Л. Гуца и П.Г. Швальба.

В 1970 г. А.С. Никоненко становится ассистентом кафедры госпитальной хирургии Рязанского медицинского института, в 1980 г. защищает докторскую диссертацию на тему: «Реконструктивная хирургия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей».

В 1970 г. А.С. Никоненко становится ассистентом кафедры госпитальной хирургии Рязанского медицинского института, в 1980 г. защищает докторскую диссертацию на тему: «Реконструктивная хирургия облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей».

В 1983 г. А.С. Никоненко возглавляет кафедру госпитальной хирургии Запорожского государственного медицинского института, где с новой силой раскрылся его талант прекрасного клинициста, хирурга, ученого, организатора и педагога. За период работы в этой должности профессором О.С. Никоненко создана современная хирургическая клиника, где ежегодно выполняется свыше 3000 операций.

Особое внимание профессор А.С. Никоненко уделяет развитию сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии. В 1992 г. под руководством А.С. Никоненко в Запорожье был организован межрегиональный центр трансплантации органов, где в 1994 г. впервые в Украине выполнена серия успешных трансплантаций печени. В 1998 г. профессор А.С. Никоненко выполнил одновременную трансплантацию поджелудочной железы и почки, а в 2003 г. – первую в Украине успешную трансплантацию сердца. К настоящему времени опыт центра составляет более 600 трансплантаций почки, 14 трансплантаций печени, три трансплантации сердца. Авторитет Запорожского центра сердечно-сосудистой хирургии и трансплантации органов признан не только в Украине, но и за ее рубежами.

С 2002 г. профессор А.С. Никоненко является ректором Запорожской медицинской академии последипломного образования (до 2003 г. Запорожский государственный институт усовершенствования врачей). Сегодня ДЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины» – современное высшее медицинское учебное заведение IV уровня аккредитации. В составе академии работают НИИ сердечно-сосудистой хирургии и трансплантологии и НИИ глазных болезней. В 2003 году в академии создан Специализированный ученый совет с правом рассмотрения и защиты диссертаций на получение научной степени доктора (кандидата) медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия» и специальности 14.01.04 «Сердечно-сосудистая хирургия».

Научное и практическое значение деятельности Никоненко А.С. подтверждено присвоением ему государственных наград: звания «Заслуженный деятель науки и техники Украины» (1996 г.); Государственной премии Украины в области науки и техники (2000 г.), орденов князя Ярослава Мудрого V степени (2003 г.) и IV степени (2009 г.), награждением грамотами Верховной Рады Украины и Кабинета Министров Украины, присвоением звания «Почетный гражданин г. Запорожье», а также избранием в 2006 году членом-корреспондентом НАН Украины по специальности «Трансплантология». Под руководством А.С. Никоненко подготовлено 8 докторов и 32 кандидата наук, опубликовано 480 научных работ, среди которых «Руководство по трансплантации печени» и «Атлас патоморфологии почечных трансплантатов».

Профессору Никоненко А.С. присущи наилучшие черты врача и человека: высокая культура, интеллигентность, скромность, доброжелательность, преданность хирургии.

Редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором членом-корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Владимировичем Готье и коллектив ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова сердечно поздравляют А.С. Никоненко с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и профессиональных успехов.

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 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, 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. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 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, зам. директора по учебно-организационной работе Багдасарян Анна Рафаэловна.

Тел./факс (499) 196 87 97

E-mail: transplant2008@mail.ru;
rostransplant@mail.ru

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2011 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

- Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Ефимкин А.С., Корнилов М.Н., Шаршаткин А.В.*
Сравнительный анализ результатов донорской нефрэктомии, выполненной открытым и различными модификациями лапароскопического доступа № 1 (6–16)
- Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Чжао А.В.*
Изучение возможностей противовирусной терапии гепатита С трансплантата печени № 1 (17–26)
- Багненко С.Ф., Резник О.Н., Аманьев А.Н., Логинов И.В., Улянкина И.В., Скворцов А.Е., Еремич С.В., Ильина В.А., Резник А.О.*
Оптимизация хирургической тактики при селекции и использовании почек от доноров пожилого возраста № 1 (27–35)
- Арефьев М.Л., Минина М.Г., Можейко Н.П., Ильинский И.М.*
Патоморфология нулевых биоптатов донорских почек № 1 (36–42)
- Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В., Абрамов В.Ю., Куприянова А.Г., Морозов Б.Н., Порунова А.К., Образцова Н.П., Адамова И.Ю., Готье С.В.*
Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора № 4 (6–18)
- Попцов В.Н., Спирина Е.А., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Потапенко И.Д., Копылова Ю.В., Воронина И.В., Виноградова О.Ю.*
Анестезиологическое пособие и интенсивная терапия при ретрансплантации сердца № 4 (19–23)
- Островский Ю.П., Рачок Л.В., Гребенюк И.А., Юдина О.А., Курьянская Е.К., Колядко М.Г., Тихомиров В.С., Дубовик Т.А., Худницкая В.С.*
Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца № 4 (24–31)
- Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Пинчук А.В., Александрова И.В.*
Значение исследования антител к I и II классу HLA и MICA при трансплантации почки № 4 (32–36)
- Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А., Пицулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Бугров А.В., Андрианова А.А., Готье С.В.*
Уровень sCD30 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей № 4 (37–42)
- Гранов Д.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Полысалов В.Н., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В.*
Ретрансплантация печени: опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) № 4 (43–47)
- Бессонова Е.Н., Корнилова И.А., Строганова О.А., Глазырина Ю.А., Климушева Н.Ф.*
Опыт создания листа ожидания трансплантации печени в Екатеринбурге № 4 (48–53)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г., Спирина Е.А., Магилевец А.И.*
Влияние основного заболевания, предшествовавшего трансплантации сердца, на кардиотоническую и вазоактивную терапию в раннем посттрансплантационном периоде № 1 (43–49)
- Ефремов Е.А., Беков Р.Р., Дударева А.А., Красняк С.С., Перлин Д.В.*
Эпидемиология и этиологические факторы эректильной дисфункции у пациентов на почечнозаместительной терапии и после трансплантации почки № 1 (50–55)
- Шкодкин С.В., Идашкин Ю.Б., Фентисов В.В.*
Осложнения со стороны уретероцистостомоза при трансплантации почки № 1 (56–60)
- Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденов В.А., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А.*
Поджелудочная железа новорожденных кроликов как источник прогениторных клеток № 1 (61–64)
- 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.*
Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени № 2 (21–28)
- Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., Ким И.Г., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д., Фролов А.В., Фролова Н.Ф., Томилина Н.А.*
Конверсия на такролимус у пациентов с поздним острым и хроническим отторжением трансплантированной почки № 2 (29–36)
- Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А., Чугунов А.О., Чжао А.В.*
Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени № 2 (37–45)
- Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л., Бугров А.В.*
Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A) при васкулопатии трансплантированного сердца № 2 (46–51)
- Михайличенко Т.Г., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.*
Сравнительное исследование структуры эмоциональных нарушений у больных до и после ортотопической трансплантации печени № 2 (52–57)

<i>Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Пищулина М.Э., Цирульникова И.Е., Муратова Н.Ш., Цирульникова О.М., Готье С.В.</i> Неоптерин при трансплантации печени детям с врожденными заболеваниями печени и желчевыводящих путей.....	№ 2 (58–62)
<i>Анискевич Г.В., Семеновский М.Л., Честухин В.В., Вавилов П.А.</i> Результаты гибридного метода лечения сочетанной патологии (пороки сердца и ИБС) у больных с высоким уровнем операционного риска.....	№ 2 (63–69)
<i>Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Курабекова Р.М., Луговская С.А., Наумова Е.В., Муратова Н.Ш., Цирульникова И.Е., Готье С.В.</i> Динамика содержания CD34/CD45-позитивных клеток в периферической крови пациентов после ортотопической трансплантации и резекции доли печени.....	№ 3 (8–14)
<i>Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В.</i> Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени.....	№ 3 (15–19)
<i>Ряженев В.В., Горохова С.Г.</i> Фармакоэкономические преимущества стратегии общей профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов после трансплантации почки.....	№ 3 (20–25)
<i>Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашина Л.Ю.</i> Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники.....	№ 3 (26–32)
<i>Мехтиев Э.К., Семеновский М.Л., Попцов В.Н., Вавилов П.А., Евлюхин Д.В.</i> Оптимизация хирургического лечения больных с аортальными пороками и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка.....	№ 3 (33–40)
<i>Тарабарко Н.Н., Семеновский М.Л., Акопов Г.А., Попцов В.Н.</i> Ретроградная перфузия головного мозга как метод его защиты во время гипотермической остановки кровообращения при операциях на восходящем отделе и дуге аорты.....	№ 3 (41–45)
<i>Логина М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В.</i> Использование новых наборов реагентов для выявления и описания дополнительных аллелей.....	№ 3 (46–50)
<i>Онищенко Н.А., Ляндуп А.В., Газизов И.М., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е., Аврамов П.В.</i> Двухфазная динамика воздействия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (ММСК) костного мозга на печень при моделировании фиброзирующего гепатита.....	№ 3 (51–58)
<i>Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Шмерко Н.П., Андриянова А.А., Аврамов П.В., Немец Е.А., Севастьянов В.И., Готье С.В.</i> Выживание клеток печени, иммобилизованных на 3D-матриксах при моделировании печеночной недостаточности.....	№ 3 (59–66)
<i>Борзенко С.А., Васильев А.В., Шипунова А.В., Дашинимаев Э.Б., Мороз З.И., Комах Ю.А., Ковшун Е.В.</i> Новый тип тканеинженерной конструкции кератопротеза на основе аллогенной модифицированной донорской роговицы и культивированных фибробластов кожи человека.....	№ 3 (67–72)
<i>Мошетова Л.К., Шмарина О.В., Балакирев Э.М., Шмарина Н.В., Пинчук А.В.</i> Особенности состояния органа зрения у пациентов после трансплантации почки.....	№ 4 (54–59)
<i>Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Харламова А.Н., Мохорт Т.В., Богомазова Е.В., Кузьменкова Е.И., Кондратович В.А., Писаренко А.М., Романович А.В.</i> Аллотрансплантация макроинкапсулированных паратиреоцитов в лечении послеоперационного гипопаратиреоза: клиническое наблюдение.....	№ 4 (60–65)
<i>Резник О.Н., Тутин А.П., Ульянкина И.В.</i> Минимизация иммуносупрессии при трансплантации почки.....	№ 4 (66–75)
<i>Кунцевич Н.В., Иткин Г.П., Конышева Е.Г., Макарова Л.В., Шевченко О.П.</i> Прямая оценка параметров оксидативного статуса и антиоксидантной защиты при подключении осевого насоса у экспериментальных животных.....	№ 4 (76–80)
<i>Бызов Д.В., Чиж Н.А., Михайлова И.П., Пушкова Е.Н., Сычкова О.П., Сандомирский Б.П.</i> Девитализированные сосудистые протезы: исследования <i>in vivo</i>	№ 4 (81–90)

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

<i>Иткин Г.П., Конышева Е.Г., Шемакин С.Ю., Дозоров К.Н., Кудинов В.Л., Быков И.В., Селищев С.В.</i> Теоретическое и экспериментальное рассмотрение динамических характеристик осевых насосов крови.....	№ 4 (91–96)
<i>Беляев Л.В., Жданов А.В.</i> Использование методов компьютерного моделирования в разработке искусственных желудочков сердца.....	№ 4 (97–100)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Казаков Э.Н., Попцов В.Н., Полоцкая Т.М., Корнер А.Я., Захаревич В.М., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Рябоштанова Е.И., Белецкая Л.В., Кузрянова А.Г., Войлокова Р.Я., Пестрецова Т.В., Миронов С.В., Ермоленко А.Е.</i> Трансплантированное сердце. Правожелудочковая недостаточность, отторжение или миокардит?.....	№ 1 (65–71)
<i>Сусков С.И., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Матвеев Ю.Г., Попцов В.Н., Воронина И.В., Шумаков Д.В.</i> Основные закономерности и индивидуальные особенности цитокинового статуса при искусственном кровообращении.....	№ 1 (72–78)

Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Татиевская З.В., Шумаков Д.В.
Ускоренное гуморальное отторжение аллотрансплантата сердца (клиническое наблюдение) № 2 (70–77)

Попов А.Ю., Лищенко А.Н., Давыденко М.Н., Катрич А.Н., Быков М.И., Порханов В.А.
Малоинвазивные методы в лечении билиарных осложнений после трансплантации печени № 2 (78–82)

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Капланская И.Б., Максимов Д.П.
Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга у реципиента почечного трансплантата № 2 (83–86)

Зайонов 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.
«Синдром обкрадывания» селезеночной артерией после ортотопической трансплантации печени № 2 (87–94)

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Пономарева А.С., Сургученко В.А., Трухан Э.М., Севастьянов В.И.
Исследование воздействия слабых физических факторов электромагнитной природы на культуру фибробластов мышцы линии NIH 3T3 № 1 (79–83)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сушков А.И., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г.
Роль предсуществующих и *de novo* антидонорских антител в трансплантации почки № 1 (84–91)

Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.
Предсуществующая патология в нулевых биоптатах донорских почек и однократных биоптатах аллотрансплантированных почек № 1 (92–99)

Логинов И.В., Кечаева Н.В., Резник О.Н.
Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов № 1 (100–107)

Минина М.Г.
Инфекции у потенциальных доноров органов: всегда ли это противопоказание к донорству? № 1 (108–112)

Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Борзенко С.А.
Лимбальная трансплантация как способ индукции локальной иммунной толерантности при кератопластике высокого риска № 2 (95–102)

Арефьев М.Л., Минина М.Г., Ильинский И.М.
Ишемическое повреждение аллотрансплантированных почек и активность матриксных металлопротеиназ № 2 (103–109)

Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.
Применение сывороточного иммуноглобулина для десенсибилизации перед трансплантацией почки и лечения гуморального отторжения № 2 (110–121)

Божок Г.А., Карпова Я.Д., Люпина Ю.В., Легач Е.И., Богомяжкова Ю.В., Бондаренко Т.П., Шарова Н.П.
Возможная роль протеасом печени в реализации механизмов трансплантационной толерантности № 3 (73–81)

Иткин Г.П., Трухманов С.Б., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.
Применение вспомогательных насосов для восстановления функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью № 3 (82–86)

Крстич М., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И.
Основные патогенетические механизмы инфекции мочевых путей и уросепсиса после алогенной трансплантации почки № 3 (87–92)

Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А.
О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов № 4 (101–105)

ОТЧЕТЫ О МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ

Орлова О.В.
Международные консультации по созданию единой системы надзора в области донорства и трансплантации органов, тканей и клеток человека № 2 (122–125)

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. Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимочитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, 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 de-novo реципиентов почки 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 циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) 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 пост-трансплантационных 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, тромботической 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 кетоназолом, 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, фенобарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеаз и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, грейпфрутового сока и грейпфрута.

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 пипертрилициридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцеле, венозная тромбоземболия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертония, 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 показателей печеночной функции, сыпь, миалгия, отек 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.

 NOVARTIS

 СЕРТИКАН®
эверолимус

Защити будущее сегодня

ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ¹



Сокращает риск² смертности от ЦМВ на 74%
общей смертности на 37%

Регистрационный номер: П N015446/01 **Торговое название препарата:** Вальцит® **Международное непатентованное название:** Валганцикловир **Показания:** лечение ЦМВ ретиinitа у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. **С осторожностью:** пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). **Стандартный режим дозирования:** больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. **Нежелательные явления:** наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. **Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

Вальцит®
валганцикловир

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, ВКЛЮЧАЯ:

- MRSA, VRE, БЛРС-продуценты, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*;
- анаэробы и атипичные патогены¹⁻³

ПРЕОДОЛЕВАЕТ ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ¹

ПРОСТАЯ ТЕРАПИЯ СЛОЖНЫХ ИНФЕКЦИЙ:

- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий;
- Не требует коррекции дозы при нарушении функции почек, печени (легкой и средней степени тяжести), у пожилых пациентов;
- Может быть выбором при аллергии на пенициллины¹

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 мишенью.

Показания к применению: Осложненные инфекции кожи и мягких тканей; осложненные интраабдоминальные инфекции; внебольничная пневмония.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам. Дети до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 30-60 минут. Начальная доза составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов в течение 5-14 дней. Продолжительность лечения определяется тяжестью и локализацией инфекции и клинической реакцией больного на лечение. Коррекции дозы не требуется больным с почечной недостаточностью, а также больным с легким и среднетяжелым снижением печеночной функции.

Побочное действие: Тошнота, рвота, которые обычно возникали в начале лечения (в первый или второй день лечения) и в большинстве случаев были легкими или среднетяжелыми, диарея, боли в животе; повышение печеночных ферментов; головокружение; зуд, сыпь.

Полная информация о препарате Тигацил содержится в инструкции по медицинскому применению, одобренной Росздравнадзором 13.10.2009 г., РУ № 008024.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тигацил, одобренная Росздравнадзором 13.10.2009 г. 2. И.В.Андреева и другие, Тигециклин – перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2010 том 12, №2. 3. G.L. French A Review of Tigecycline. Journal of Chemotherapy. Vol. 20 – Suppl. n 1 (3-11) – 2008.



ВВ/Внутрь

ЗИВОКС®

(линезолид)

- Активность в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая MRSA и VRE ¹
- Высокая степень проникновения в ткани и жидкие среды организма²⁻⁴
- Достоверно лучшая эффективность по сравнению с ванкомицином в лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA ⁵
- Не требует коррекции дозы при различных состояниях¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

МНН: линезолид.

Спектр активности: обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика: при приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии.

Показания к применению: Зивокс показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*.

Противопоказания: повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту препарата.

Способ применения и дозы. ВЗРОСЛЫЕ: внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней; госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней; инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг внутрь/ в/в каждые 12 ч 10–14 дней; энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. **ДЕТИ** (с рождения до 12 лет): 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч.

Побочные эффекты: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. СДС 18/06/2003 ЗИВОКС.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ЗИВОКС®, приказ Росздравнадзора от 13.01.2006 г. № 2. Пр. пер. № 06. 2. ZYVOX™ (linezolid) Brochure for the Antifungal Drug Products Advisory Committee Meeting (March 24, 2000); <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/background/3597b1ba.pdf>; Accessed 05.12.2008. 3. Gee T et al. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(6):1843-1846. 4. Lovering AM et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50(1):7377. 5. Kunkel M, Chastre JE, Kollef M, et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Abstract presented at 48-th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Vancouver, Canada; October 23, 2010.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

