

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



VESTNIK TRANSPLANTOLOGII I ISKUSSTVENNYKH ORGANOV BULLETIN OF TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

2013. Том XV. № 4

Научно-практический журнал основан в 1999 г.
Регистр. № 018616

Главный редактор – академик РАМН **С.В. Готье**
Ответственный секретарь – **Б.Л. Миронков**
Заведующая редакцией – **Е.В. Яновская**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Д.А. Гранов (Россия)
В.М. Захаревич (Россия)
И.М. Ильинский (Россия)
Г.П. Иткин (Россия)
А.В. Колсанов (Россия)
М.Г. Минина (Россия)
Я.Г. Мойсюк (Россия)
Е.А. Немец (Россия)
А.С. Никоненко (Украина)
Н.А. Онищенко (Россия)
Ю.П. Островский (Беларусь)
Д.В. Перлин (Россия)
В.Н. Попцов (Россия)
О.Н. Резник (Россия)
Р.Ш. Саитгареев (Россия)
В.И. Севастьянов (Россия)
М.Л. Семеновский (Россия)
Н.А. Томилина (Россия)
С.В. Трушков (Латвия)
О.М. Цирульников (Россия)
А.В. Чжао (Россия)
О.П. Шевченко (Россия)
Д.В. Шумаков (Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия)
А.А. Баранов (Москва, Россия)
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Л.А. Бокерия (Москва, Россия)
А.В. Ватазин (Москва, Россия)
Р.Х. Галеев (Казань, Россия)
Э.И. Гальперин (Москва, Россия)
А.М. Гранов (Санкт-Петербург, Россия)
Г. Данович (Лос-Анджелес, США)
Ю.А. Завершинский (Екатеринбург, Россия)
П. Каличинский (Варшава, Польша)
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)
Н.О. Миланов (Москва, Россия)
В.А. Порханов (Краснодар, Россия)
Л.М. Рoshаль (Москва, Россия)
О.О. Руммо (Минск, Беларусь)
Г.Т. Сухих (Москва, Россия)
М.Ш. Хубутия (Москва, Россия)
В.П. Чехонин (Москва, Россия)
А.Г. Чучалин (Москва, Россия)
Е.В. Шлякто (Санкт-Петербург, Россия)
Т.И. Шраер (Кемерово, Россия)
П.К. Яблонский (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации

ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION
OF TRANSPLANTOLOGISTS
«RUSSIAN TRANSPLANTOLOGICAL SOCIETY»

2013. Vol. XV. № 4

Scientific and Practical Journal Est. 1999
Reg. № 018616

Editor-in-Chief – academician of RAMSci **S.V. Gautier**
Secretary Editor – **B.L. Mironkov**
Managing Editor – **E.V. Yanovskaya**

EDITORIAL BOARD

D.A. Granov (Russia)
V.M. Zaharevich (Russia)
I.M. Ilyinsky (Russia)
G.P. Itkin (Russia)
A.V. Kolsanov (Russia)
M.G. Minina (Russia)
Y.G. Moysyuk (Russia)
E.A. Nemeц (Russia)
A.S. Nikonenko (Ukraine)
N.A. Onischenko (Russia)
Yu.P. Ostrovsky (Belarus)
D.V. Perlin (Russia)
V.N. Poptsov (Russia)
O.N. Reznik (Russia)
R.Sh. Saitgareev (Russia)
V.I. Sevastianov (Russia)
M.L. Semenovskiy (Russia)
N.A. Tomilina (Russia)
S.V. Trushkov (Latviya)
O.M. Tsurulnikova (Russia)
A.V. Chzhao (Russia)
O.P. Shevchenko (Russia)
D.V. Shumakov (Russia)

BOARD OF CONSULTANTS

S.F. Bagnenko (Saint-Petersburg, Russia)
A.A. Baranov (Moscow, Russia)
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)
L.A. Bokeriya (Moscow, Russia)
A.V. Vatazin (Moscow, Russia)
R.H. Galeev (Kazan, Russia)
Je.I. Galperin (Moscow, Russia)
A.M. Granov (Saint-Petersburg, Russia)
G. Danovich (Los-Angeles, USA)
Yu.A. Zavershinsky (Ekaterinburg, Russia)
P. Kalichinsky (Varshava, Polsha)
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)
N.O. Milanov (Moscow, Russia)
V.A. Porkhanov (Krasnodar, Russia)
L.M. Roshal (Moscow, Russia)
O.O. Rummo (Minsk, Belarus)
G.T. Sukhih (Moscow, Russia)
M.Sh. Khubutiya (Moscow, Russia)
V.P. Chehonin (Moscow, Russia)
A.G. Tchuchalin (Moscow, Russia)
E.V. Shliakhto (Saint-Petersburg, Russia)
T.I. Shraer (Kemerovo, Russia)
P.K. Yablonsky (Saint-Petersburg, Russia)

The Journal is included by VAK RF in the list of leading peer-reviewed scientific editions, published in Russian Federation

ISSN 1995-1191

Адрес для корреспонденции:
Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел./факс +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Научно-электронная библиотека: <http://elibrary.ru>

Address for Correspondence:
Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1
Tel./Fax +7 (499) 193 87 62
E-mail: vestniktranspl@gmail.com
Scientific-e Library: <http://elibrary.ru>

Подписной индекс в каталоге «Газеты и журналы» – 80248

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Обоснование рационального числа центров трансплантации и донорских баз в Российской Федерации, их географии и номенклатуры
Готье С.В., Хомяков С.М.

Предиктивное значение предсуществующих аутоантител против HLA у реципиентов сердца
Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Олефиренко Г.А., Курабекова Р.М., Апанасенко Н.В., Шевченко А.О., МIRONKOV Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г., Кормер А.Я.

Клинико-иммунологические особенности реципиентов аллотрансплантата почки с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в раннем постоперационном периоде
Лимарева Л.В., Колсанов А.В., Авдеева А.А., Данильченко О.П., Богущ В.В.

Сосудистые осложнения после трансплантации почки
Хубутя М.Ш., Пинчук А.В., Шмарина Н.В., Дмитриев И.В., Сторожев Р.В., Коков Л.С., Муслимов Р.Ш., Богницкая Т.В., Пархоменко М.В., Гришина Е.А.

Особенности микрофлоры кишечника у детей – реципиентов донорской печени
Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М., Спирина Т.С., Ромашикина Л.Ю.

Патоморфология билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени
Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

Влияние полноты реваскуляризации сердца на функциональное состояние миокарда при ишемической кардиомиопатии
Честухин В.В., МIRONKOV А.Б., Бляхман Ф.А., Остроумов Е.Н., Колчанова С.Г., Шкляр Т.Ф., Азов Э.Т., Саховский С.А.

Коррекция пороков сердца в условиях искусственного кровообращения у пациентов после трансплантации почки
Белокуров Д.А., Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Чрескожное трансфеморальное дренирование левого предсердия как метод объемной разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца
Попцов В.Н., Спирина Е.А., Слободяник В.В., Захаревич В.М., Еремеева О.А., Масютин С.А.

CONTENTS

4 EDITORIAL

ORGAN TRANSPLANTATION

- 5 Justification of the rational number of the centers of transplantation in the Russian Federation, their geography and nomenclatures
Gautier S.V., Khomyakov S.M.
- 16 Predictive significance of anti-HLA autoantibodies in heart transplant recipients
Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Olefirenko G.A., Kurabekova R.M., Apanasenko N.V., Shevchenko A.O., Mironkov B.L., Ilyinsky I.M., Kupriyanova A.G., Kormer A.J.
- 24 Clinical and immunological features of kidney transplant recipients with cytomegalovirus infection manifestation in the early postoperative period
Limareva L.V., Kolsanov A.V., Avdeeva A.A., Danilchenko O.P., Bogush W.V.
- 31 Vascular complications after kidney transplantation
Khubutia M.Sh., Pinchuk A.V., Shmarina N.V., Dmitriev I.V., Storozhev R.V., Kokov L.S., Muslimov R.Sh., Bognitskaya T.V., Parkhomenko M.V., Grishina E.A.
- 40 Features of the large intestine microflora of children – donor liver transplant recipients
Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Tsirulnikova O.M., Spirina T.S., Romashkina L.Y.
- 47 Pathomorphology of biliary atresia in children – recipient of liver
Iryshkin O.E., Iljinsky I.M., Tsirulnikova O.M., Gautier S.V.
- 55 Influence of completeness heart revascularization on a functional condition of myocardium at ischemic cardiomyopathy
Chestukhin V.V., Mironkov A.B., Blyakhman F.A., Ostroumov E.N., Kolchanova S.G., Shklyar T.F., Asoev E.T., Sakhovsky S.A.
- 64 Surgical correction of heart valve disease with cardiopulmonary bypass in patients after renal transplantation
Belokurov D.A., Semenovskiy M.L., Moysyuk Y.G.
- ### ARTIFICIAL ORGANS
- 70 Left ventricle unloading by percutaneous transfemoral transeptal cannulation of left atrium in patients bridged to heart transplantation with peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation
Poptsov V.N., Spirina E.A., Slobodjannik V.V., Zakharevich V.M., Eremeeva O.A., Masiutin S.A.

Опыт использования имплантируемой системы механической поддержки сердца «Incon»
Чернявский А.М., Караськов А.М., Доронин Д.В., Дерягин М.Н., Фомичев А.В.

Образование биопленок штаммами госпитальной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, на поверхности материалов и изделий медицинского назначения
Немец Е.А., Юнес Р.А., Худошин А.К., Габриэлян Н.И., Севастьянов В.И.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Разработка методических подходов к получению островковых клеток на основании результатов морфологического анализа поджелудочной железы кроликов различного возраста
Скалацкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Трансплантация печени при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме с канцероматозом брюшной полости: клиническое наблюдение
Поршеников И.А., Быков А.Ю., Григолов Е.В., Павлик В.Н., Щекина Е.Е., Белобородов К.Ю., Грязнов К.А., Ляценоква Е.В., Павлова Т.Н.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Информационная значимость мониторинга популяций CD4+ Т-лимфоцитов в диагностике и прогнозировании реакции организма на трансплантат
Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Артамонов С.Д.

Механизмы правожелудочковой недостаточности в условиях левожелудочкового вспомогательного кровообращения и методы бивентрикулярного обхода сердца
Иткин Г.П., Поцлов В.Н.

ИНФОРМАЦИЯ

О подготовке научных медицинских кадров в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова

Перечень материалов, опубликованных в 2013 году в журнале «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

Требования к публикациям

84 The results of mechanical heart support systems «Incon» implantation
Cherniavskiy A.M., Karaskov A.M., Doronin D.V., Deryagin M.N., Fomichev A.V.

92 Biofilm formation on the surface of materials and medical products by nosocomial strains isolated from the biological substrates of patients.
Nemets E.A., Yunes R.A., Khudoshin A.K., Gabrielyan N.I., Sevastyanov V.I.

REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

98 Development of methodological approaches to obtaining islet cells based on the results of the morphological analysis of the pancreas of rabbits of different ages
Skaletskiy N.N., Kirsanova L.A., Baranova N.V., Bubentsova G.N.

CASE REPORTS

104 Liver transplantation for epithelioid hemangioendothelioma with diffuse intraperitoneal metastases: a case report
Porshennikov I.A., Bykov A.Yu., Pavlik V.N., Shchekina E.E., Beloborodov K.Yu., Gryaznov K.A., Lashchenkova E.V., Pavlova T.N.

LITERATURE REVIEW

112 Significance of CD4+ T-lymphocyte populations monitoring for diagnosing and forecasting of organism reaction on transplant
Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O., Artamonov S.D.

126 Mechanisms of right ventricular failure and biventricular mechanical circulatory support
Itkin G.P., Poptsov V.N.

INFORMATION

138 On scientific and medical personnel training courses at Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

139 List of articles published in 2013 in «Bulletin of Transplantology and Artificial Organs»

142 Instructions to Authors

Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию представлен 4-й, последний в 2013 году, выпуск журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов». Очевидно, вы обратили внимание на редакторские изменения, которые журнал претерпел в уходящем году. Эти изменения связаны, в том числе, с необходимостью продвижения и включения отечественных научных изданий в мировые информационные ресурсы. Объединение научных изданий в единую базу требует более четкой стандартизации в изложении информации и приведения издания к определенному уровню.

Наш журнал издается с 1999 года. В настоящее время доработана концепция развития журнала, уточнены цель и задачи издания. Дополнительно введены новые страницы на английском языке: титульная страница, состав редколлегии и редакционного совета; требования к публикациям. Изменен состав редколлегии и редакционного совета, в основном за счет привлечения зарубежных ученых – ведущих специалистов в области трансплантологии, искусственных и биоискусственных органов.

Изменения коснулись и внутреннего содержания журнала: значительно повышены требования к научному уровню публикуемых статей, которые соответствуют требованиям международных наукометрических баз данных к научным публикациям. Проведена работа по уточнению стандартов этического поведения всех участвующих в публикации сторон: авторов, рецензентов, редакторов.

Требования к форме и содержанию статей соответствуют критериям международных наукометрических баз данных, прежде всего Scopus и Web of Science. В 2013 г. была подана заявка на включение журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» в международную наукометрическую базу.

Статьи, выполненные в соответствии с международными критериями, повышают научный престиж авторов (индекс Хирша), уровень их квалификации, дают возможность исследователям быть в курсе новейших тенденций и разработок в своей и смежных областях науки, способствуют сотрудничеству с российскими и зарубежными учеными по тематике исследований.

С 2009 г. наше издание сотрудничает с ООО «Научная электронная библиотека»: регулярно размещаются выпуски журнала в открытом доступе в интегрированном научном информационном ресурсе в российской зоне сети Интернет НЭБ. Включение журнала в международные наукометрические базы данных позволит расширить возможности ознакомления зарубежных специалистов с тематикой работ и достижениями российских ученых в области трансплантологии и искусственных органов, увеличить индекс цитирования авторов. Редакция активно работает над интеграцией журнала в международное научное информационное поле, которое объединяет научные периодические издания всего мира.

Мы с оптимизмом смотрим в будущее. От имени членов редколлегии, редакционного совета, сотрудников редакции поздравляю авторов и читателей нашего журнала с наступающим Новым годом, желаю крепкого здоровья, интересных дел и творческих успехов.

С уважением

главный редактор журнала,

главный специалист трансплантолог Минздрава России,

директор Федерального научного центра

трансплантологии и искусственных органов

имени академика В.И. Шумакова Минздрава России,

председатель Российского трансплантологического общества, академик



С.В. Гомые

ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ЧИСЛА ЦЕНТРОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ДОНОРСКИХ БАЗ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ИХ ГЕОГРАФИИ И НОМЕНКЛАТУРЫ

Готье С.В.^{1,3}, Хомяков С.М.^{1,2}

¹ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. кафедрой – академик РАМН, профессор, д. м. н. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор, д. м. н. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

² Лаборатория стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи (зав. лабораторией – к. м. н. С.М. Хомяков) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор, д. м. н. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Регистр по донорству и трансплантации органов, ОООН «Российское трансплантологическое общество» (председатель – академик РАМН, профессор, д. м. н. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Цель исследования: рассчитать число центров трансплантации органов для выполнения объемов медицинской помощи по трансплантации органов в соответствии с реальной потребностью населения и донорским ресурсом, обосновать их географию и номенклатуру, обеспечение донорскими органами. **Методы и результаты.** Выполнены анализ и сравнение статистических данных о численности населения, количестве центров трансплантации органов, их трансплантационной активности в России и за рубежом. Проведен расчет числа центров трансплантации органов, и предложено обоснование их географии. Выполнен анализ статистических данных о коечном фонде в РФ, проведен расчет рационального числа донорских стационаров в соответствии с потребностью в донорском ресурсе. Предложено обоснование координации органного донорства в субъектах РФ, в федеральных округах. Предложено обоснование номенклатуры центров трансплантации и донорских стационаров. **Заключение.** Получены расчетные данные о рациональном числе центров трансплантации органов, их географии и номенклатуре, обеспечении донорскими органами, пригодные для целей планирования развития трансплантологической помощи в субъектах РФ. *Ключевые слова:* донорство органов, трансплантация почки, печени, сердца, легких, потребность в трансплантации органов, донорский ресурс, центр трансплантации, донорский стационар, трансплантационная координация.

JUSTIFICATION OF THE RATIONAL NUMBER OF THE CENTERS OF TRANSPLANTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION, THEIR GEOGRAPHY AND NOMENCLATURES

Gautier S.V.^{1,3}, Khomyakov S.M.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko). Department of Transplantology and Artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci – prof. S.V. Gautier). Laboratory of Strategy and Monitoring of development of the transplantology (Head laboratory – S.M. Khomyakov), Moscow, Russian Federation

³ All Russian Public Organization «Russian Transplant Society». National Registry (Head – academician of RAMSci prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Aim: to calculate number of the centers of transplantation according to real requirement of the population and a donor resource, to prove their geography and the nomenclature, providing with donor organs. **Methods and results.** The analysis and comparison of statistical data on population, number of the centers of transplantation, their transplant activity in Russia and abroad are made.

Calculation of number of the centers of transplantation is carried out and justification of their geography is offered. The analysis of statistical data on hospitals in the Russia is made, calculation of a rational number of donor hospitals according to need for a donor resource is carried out. Justification of transplant coordination in territorial subjects of the Russia, in federal districts is offered. Justification of the nomenclature of the centers of transplantation and donor hospitals is offered. **Conclusion.** Settlement data on a rational number of the centers of transplantation, their geography and the nomenclature, providing with the donor organs, suitable developments for planning of the hi-tech medical care in territorial subjects of the Russia are obtained.

Key words: organ donation, transplantation of the kidney, liver, heart, lung, requirement for an organ transplantation, donor resource, center of transplantation, donor hospital, transplant coordination.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей работе нами был проведен анализ потребности населения РФ в трансплантации органов и донорского ресурса, на основании которого были сделаны концептуальные предложения по планированию эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). По общему правилу, в каждом субъекте РФ должны функционировать программа трансплантации трупной почки и программа донорства органов. Центры трансплантации почки целесообразно организовать на базе ведущих многопрофильных стационаров преимущественно регионального подчинения, тогда как трансплантацию экстраренальных органов целесообразно развивать, в первую очередь, в федеральных медицинских центрах в рамках программ высокотехнологичной медицинской помощи с донорским обеспечением с территорий нескольких субъектов РФ [1].

Настоящая статья является продолжением работы по обоснованию рационального размещения центров трансплантации на территории РФ. Приводится экспертная оценка того числа центров трансплантации и донорских стационаров, которого будет достаточно для выполнения объемов медицинской помощи по трансплантации органов в соответствии с реальной потребностью населения и имеющимся донорским ресурсом, обосновывается их география и номенклатура.

РАСЧЕТ РАЦИОНАЛЬНОГО ЧИСЛА ЦЕНТРОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

На первом этапе, чтобы рассчитать рациональное число центров трансплантации, был проведен сравнительный анализ данных, характеризующих донорство и трансплантацию органов в странах мира по данным 2011 г. (табл. 1) [2].

Лидером по числу центров трансплантации и абсолютному числу трансплантаций органов в мире является США. В США (313,1 млн населения) в 2011 г. трансплантация почки выполнялась в 239 центрах, всего было выполнено 17610 (56,2 на млн) трансплантаций почки, из них 5772 – от живых доноров. Трансплантация печени выполнялась в 133 центрах, всего было выполнено 6342 (20,3 на млн) трансплантаций печени, из них 247 – от живых доноров. Трансплантация сердца выполнялась в 129 центрах, всего было выполнено 2349 (7,5 на млн) трансплантаций сердца. Трансплантация легких выполнялась в 64 центрах, всего было выполнено 1849 (5,9 на млн) трансплантаций легких.

В Европе примерно одинаковое число центров трансплантации функционирует во Франции (65,1 млн населения), Германии (81,8 млн), Италии (60,8 млн) и Испании (47,2 млн): 44, 41, 43, 44 центров трансплантации почки; 23, 24, 22, 25 – печени; 26, 22, 19, 18 – сердца; 13, 14, 13, 7 – легких. Это позволило в 2011 г. выполнить во Франции 2976

Готье Сергей Владимирович – д. м. н., академик РАМН, профессор, директор ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор, д. м. н. П.В. Глыбочко), Москва.

Хомяков Сергей Михайлович – к. м. н., помощник директора, зав. лабораторией стратегии и мониторинга развития трансплантологической помощи ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор, д. м. н. С.В. Готье), Москва.

Для корреспонденции: Хомяков Сергей Михайлович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1
Телефон: 8 (963) 644-96-31; 8 (903) 150-89-55. E-mail: khomjakov-s@rambler.ru

Gautier Sergey Vladimirovich – Director Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Moscow; Head Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Chairman, All russian public organization «Russian Transplant Society», Moscow, Russian Federation.

Khomyakov Sergey Mikhaylovich – Head Laboratory of strategy and monitoring of development of the transplantology, Director assistant Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Khomyakov Sergey Mikhaylovich. Address: 123182, Russia, Moscow, Schukinskaya, 1. Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs.
Tel.: 8 (963) 644-96-31; 8 (903) 150-89-55. E-mail: khomjakov-s@rambler.ru

(45,7 на млн) трансплантаций почки, из них 302 – от живого донора, 1164 (17,9 на млн) трансплантации печени, из них 14 – от живого донора, 410 (6,3 на млн) трансплантаций сердца, 354 (5,0 на млн) трансплантации легких. В Германии: 2850 (34,8 на млн) трансплантаций почки, из них 795 – от живого донора, 1199 (14,7 на млн) трансплантации печени, из них 71 – от живого донора, 366 (4,5 на млн) трансплантаций сердца, 337 (4,1 на млн) трансплантаций легких. В Италии: 1751 (28,8 на млн) трансплантацию почки, из них 211 – от живого донора, 1034 (17,0 на млн) трансплантации печени, из них 15 – от живого донора, 278 (4,6 на млн) трансплантаций сердца, 120 (2,0 на млн) трансплантаций легких. В Испании: 2498 (52,9 на млн) трансплантаций почки, из них 312 – от живого донора, 1137 (24,1 на млн) трансплантаций печени, из них 28 – от живого донора, 237 (5,0 на млн) трансплантаций сердца, 230 (4,9 на млн) трансплантаций легких.

В России (142,1 млн населения) в 2011 г. трансплантация почки выполнялась в 32 центрах, всего было выполнено 975 (6,8 на млн) трансплантаций почки, из них 179 – от живых доноров. Трансплантация печени выполнялась в 12 центрах, всего было выполнено 204 (1,4 на млн) трансплантации печени, из них 81 – от живых доноров. Трансплантация сердца выполнялась в 9 центрах, всего было выполнено 107 (0,7 на млн) трансплантаций сердца. Трансплантация легких выполнялась в 3 центрах, всего было выполнено 8 (0,1 на млн) трансплантаций легких.

Из табл. 1 следует, что уровень трансплантационной активности находится в прямой зависимости от числа центров трансплантации, при этом обеспеченность центрами трансплантации в РФ на порядок ниже, чем в развитых странах.

Для более точной оценки был выполнен расчет показателя числа центров трансплантации на 1 млн населения (рис. 1).

В России на 1 млн населения приходится центров трансплантации почки – 0,22; печени – 0,08; сердца – 0,06; легких – 0,02. Данные об обеспеченности населения РФ центрами трансплантации органов по федеральным округам представлены на рис. 2.

Наиболее высокая обеспеченность центрами трансплантации почки на 1 млн населения наблюдается в Испании (0,93), Турции (0,83), США (0,76). Усредненный показатель числа центров трансплантации почки на 1 млн населения для стран Европы (Франция, Германия, Италия, Испания) составляет 0,71. Страны-лидеры по обеспеченности центрами трансплантации печени на 1 млн. населения – Турция (0,54), Испания (0,53), США (0,42). Усредненный показатель числа центров трансплантации печени на 1 млн населения для стран Европы (Фран-

ция, Германия, Италия, Испания) составляет 0,38. Наиболее высокая обеспеченность центрами трансплантации сердца на 1 млн населения наблюдается в США (0,41), Франции (0,40), Испании (0,38). Усредненный показатель числа центров трансплантации сердца на 1 млн населения для стран Европы (Франция, Германия, Италия, Испания) составляет 0,34. Страны-лидеры по обеспеченности центрами трансплантации легких на 1 млн населения – Италия (0,21), США (0,20), Франция (0,20), Германия (0,17), Канада (0,17). Усредненный показатель числа центров трансплантации легких на 1 млн населения для стран Европы (Франция, Германия, Италия, Испания) составляет 0,18.

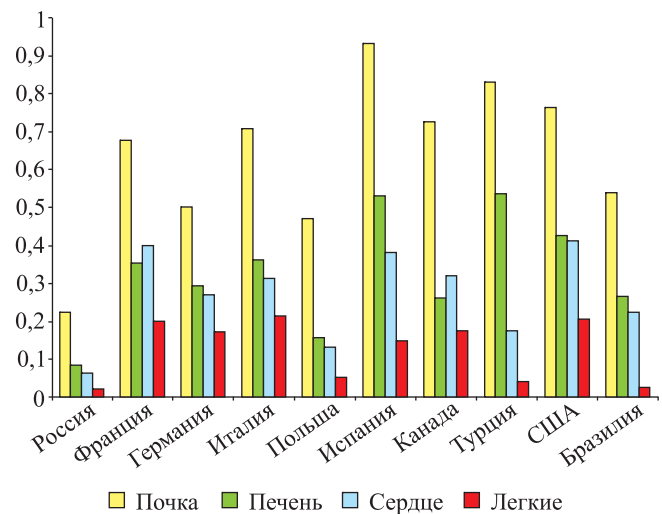


Рис. 1. Число центров трансплантации на 1 млн населения в странах мира в 2011 г.

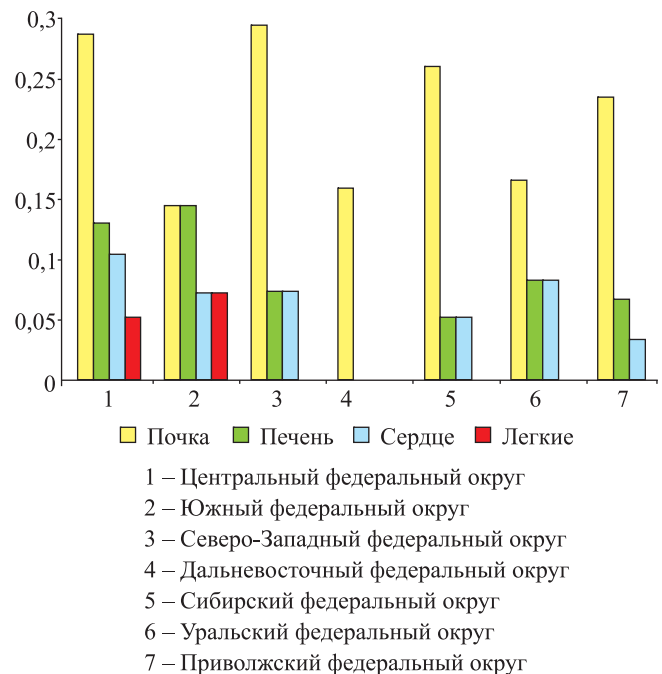


Рис. 2. Число центров трансплантации на 1 млн населения в России в 2011 г. по федеральным округам

Таблица 1

Донорство и трансплантация органов в странах мира в 2011 г. [2]

Показатель	Россия	Франция	Германия	Италия	Польша	Испания	Канада	Турция	США	Бразилия	
Численность населения (млн чел.)	143,1	65,1	81,8	60,8	38,3	47,2	34,5	74,7	313,1	196,7	
Число посмертных доноров, из них мульти-органых	470 (3,3)* 188	1630 (25,0)* 1458	1200 (14,7)* 1041	1325 (21,8)* 925	553 (14,4)* 323	1667 (35,3)*	531 (15,4)*	311 (4,2)* 283	8126 (26,0)* 6360	2207 (11,2)* 1125	
Число трансплантаций почки, из них от живых доноров	975 (6,8)* 179	2976 (45,7)* 302	2850 (34,8)* 795	1751 (28,8)* 211	1075 (28,1)* 40	2498 (52,9)* 312	1236 (35,8)* 433	2942 (39,4)* 2421	17610 (56,2)* 5772	4957 (25,2)* 1643	
Число трансплантаций печени, из них от живых доноров	204 (1,4)* 81	1164 (17,9)* 14	1199 (14,7)* 71	1034 (17,0)* 15	300 (7,8)* 18	1137 (24,1)* 28	487 (14,1)* 64	904 (12,1)* 623	6342 (20,3)* 247	1496 (7,6)* 104	
Число трансплантаций сердца	107 (0,7)*	410 (6,3)*	366 (4,5)*	278 (4,6)*	80 (2,1)*	237 (5,0)*	157 (4,6)*	93 (1,2)*	2349 (7,5)*	160 (0,8)*	
Число трансплантаций легких	8 (0,1)*	354 (5,0)*	337 (4,1)*	120 (2,0)*	15 (0,4)*	230 (4,9)*	181 (5,2)*	5 (0,1)*	1849 (5,9)*	48 (0,2)*	
Число трансплантаций поджелудочной железы	14 (0,1)*	73 (1,1)*	171 (2,1)*	58 (1,0)*	34 (0,9)*	111 (2,4)*	108 (3,1)*	26 (0,3)*	1082 (3,5)*	184 (0,9)*	
Число центров трансплантации	32 – почки, 12 – печени, 9 – сердца, 3 – легких, 3 – поджелудочной железы	44 – почки, 23 – печени, 26 – сердца, 13 – легких, 16 – pancreas	41 – почки, 24 – печени, 22 – сердца, 14 – легких, 23 – pancreas	43 – почки, 22 – печени, 19 – сердца, 13 – легких, 13 – pancreas	18 – почки, 6 – печени, 5 – сердца, 2 – легких, 4 – pancreas	44 – почки, 25 – печени, 18 – сердца, 7 – легких, 13 – pancreas	25 – почки, 9 – печени, 11 – сердца, 6 – легких, 8 – pancreas	62 – почки, 40 – печени, 13 – сердца, 3 – легких, 5 – pancreas	239 – почки, 133 – печени, 129 – сердца, 64 – легких, 112 – pancreas	106 – почки, 52 – печени, 44 – сердца, 5 – легких, 16 – pancreas	

Примечание. * – на 1 млн населения.

Таблица 2

Рациональное число центров трансплантации органов в зависимости от численности населения федеральных округов

Территория	Численность населения (млн)	Число субъектов (регионов)	Почка		Печень		Сердце		Легкие	
			от	до	от	до	от	до	от	до
			0,65	0,75	0,35	0,45	0,3	0,4	0,15	0,2
Российская Федерация	143,2	83	93	107	50	64	43	57	21	29
Центральный федеральный округ	38,4	18	25	29	13	17	12	15	6	8
Южный федеральный округ	13,9	6	9	10	5	6	4	6	2	3
Северо-Западный федеральный округ	13,6	11	9	10	5	6	4	5	2	3
Дальневосточный федеральный округ	6,3	9	4	5	2	3	2	3	1	1
Сибирский федеральный округ	19,3	12	13	14	7	9	6	8	3	4
Уральский федеральный округ	12,1	6	8	9	4	5	4	5	2	2
Приволжский федеральный округ	29,9	14	19	22	10	13	9	12	4	6
Северо-Кавказский федеральный округ	9,4	7	6	7	3	4	3	4	1	2

По данным таблицы 1 и рисунка 1 экспертным путем был определен интервал значений целевого показателя, достижение которых будет свидетельствовать о высоком уровне обеспеченности населения центрами трансплантации органов, и проведен соответствующий расчет числа центров для населения России и федеральных округов (табл. 2).

Вместе с тем, расчетного показателя числа центров трансплантации на 1 млн населения недостаточно для того, чтобы определить рациональное число центров трансплантации, так как необходимо учитывать их трансплантационную активность (оптимальную загрузку) и донорский ресурс, поэтому вышеуказанный расчет носит ориентировочный характер и используется для последующего анализа и контроля.

Следующим этапом по данным таблицы 1 был проведен расчет показателя числа трансплантаций органов, которое приходится на 1 центр трансплантации (рис. 3).

В России в 2011 г. на 1 профильный центр трансплантации в среднем приходилось 30,5 трансплантации почки, 17,0 – печени, 11,9 – сердца, 2,7 – легких, 4,7 – поджелудочной железы. Соответствующие данные по федеральным округам представлены на рис. 4.

Наиболее высокое значение показателя числа трансплантаций органов в расчете на 1 профильный центр в 2011 г. наблюдалось в США (73,7 трансплантации почки, 47,7 – печени, 18,2 – сердца, 28,9 – легких); в Германии (69,5 трансплантации почки, 50,0 – печени, 16,6 – сердца, 24,1 – легких); во Франции (67,6 трансплантации почки, 50,6 – печени, 15,8 – сердца, 27,2 – легких).

Усредненный показатель числа трансплантаций органов в расчете на 1 профильный центр в 2011 г. для стран Европы (Франция, Германия, Италия, Испания) составил: 58,7 трансплантации почки, 48,3 – печени, 15,1 – сердца; 23,4 – легких.

По данным табл. 1 и рис. 3, 4 экспертным путем был определен интервал значений целевого показателя, достижение которых будет свидетельствовать об оптимальной загрузке профильных центров трансплантации органов в России: 55–70 трансплантаций почки; 40–50 трансплантаций печени, по 20–30 трансплантаций сердца и легких.

На основании данных о донорском ресурсе территорий РФ (от численности населения) и показателей оптимальной загрузки профильных центров трансплантации был проведен расчет рационального числа центров трансплантации, табл. 3.

Так как целью такого расчета является долгосрочное планирование сети центров трансплантации, уровень донорской активности был принят не существующий, низкий (менее 5 посмертных доноров на 1 млн населения; 2,5 органа от 1 эффективного донора), а перспективный, высокий (20 посмертных доноров на 1 млн населения; 3,5 органа от 1 эффективного донора).

Такой подход соответствует концепции развития посмертного донорства органов и трансплантации трупной почки в большинстве регионов РФ и межрегиональных программ трансплантации экстраренальных органов преимущественно на базе федеральных медицинских центров [1].

Из табл. 3 следует, что для обеспечения потребности населения РФ в трансплантации почки, с учетом потенциала донорского ресурса, при оптимальной загрузке центров в 55–70 трансплантаций в год потребуется всего от 82 до 104 центров, что позволит выполнять (при надлежащей организации работы и финансировании) до 5728 (40 на 1 млн населения) трансплантаций трупной почки в год. Рациональное расчетное число центров трансплантации почки

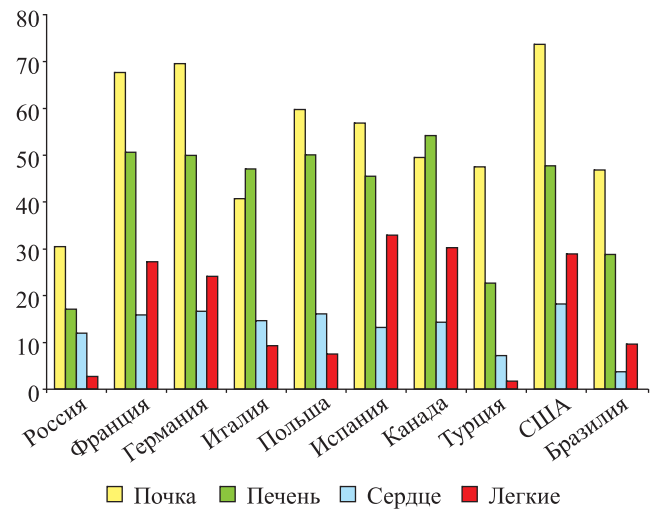


Рис. 3. Число трансплантаций органов на 1 центр трансплантации в странах мира в 2011 г.

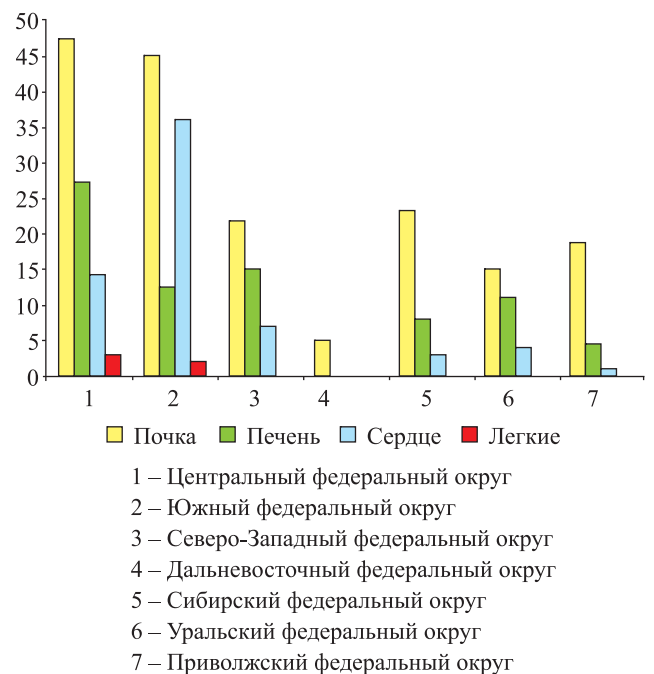


Рис. 4. Число трансплантаций органов на 1 центр трансплантации в РФ по федеральным округам в 2011 г.

Таблица 3

Рациональное число центров трансплантации органов с учетом их загрузки

Территория	Численность населения (млн)	Число субъектов (регионов)	Число донорских органов	Число центров			
ПОЧКА							
				25	40	55	70
Россия	143,2	83	5728	229	143	104	82
ЦФО	38,4	18	1536	61	38	28	22
ЮФО	13,9	6	556	22	14	10	8
СЗФО	13,6	11	544	22	14	10	8
ДФО	6,3	9	252	10	6	5	4
СФО	19,3	12	772	31	19	14	11
УФО	12,1	6	484	19	12	9	7
ПФО	29,9	14	1196	48	30	22	17
СКФО	9,4	7	376	15	9	7	5
ПЕЧЕНЬ							
				20	30	40	50
Россия	143,2	83	2578	129	86	64	52
ЦФО	38,4	18	691	35	23	17	14
ЮФО	13,9	6	250	13	8	6	5
СЗФО	13,6	11	245	12	8	6	5
ДФО	6,3	9	113	6	4	3	2
СФО	19,3	12	347	17	12	9	7
УФО	12,1	6	218	11	7	5	4
ПФО	29,9	14	538	27	18	13	11
СКФО	9,4	7	169	8	6	4	3
СЕРДЦЕ							
				20	30	40	50
Россия	143,2	83	1203	60	40	30	24
ЦФО	38,4	18	323	16	11	8	6
ЮФО	13,9	6	117	6	4	3	2
СЗФО	13,6	11	114	6	4	3	2
ДФО	6,3	9	53	3	2	1	1
СФО	19,3	12	162	8	5	4	3
УФО	12,1	6	102	5	3	3	2
ПФО	29,9	14	251	13	8	6	5
СКФО	9,4	7	79	4	3	2	2
ЛЕГКИЕ							
				20	30	40	50
Россия	143,2	83	516	26	17	13	10
ЦФО	38,4	18	138	7	5	3	3
ЮФО	13,9	6	50	3	2	1	1
СЗФО	13,6	11	49	2	2	1	1
ДФО	6,3	9	23	1	1	1	0
СФО	19,3	12	69	3	2	2	1
УФО	12,1	6	44	2	1	1	1
ПФО	29,9	14	108	5	4	3	2
СКФО	9,4	7	34	2	1	1	1

Примечание. Прогноз развития, по которому донорская активность составит 20 доноров на 1 млн населения, среднее число органов от 1 донора – 3,5; печень: торакальные органы (0,6 : 0,4); сердце : легкие (0,7 : 0,3).

примерно соответствует географии и числу регионов РФ. Поименный перечень городов – региональных центров, в которых целесообразно исходя из данной концепции организовать центры трансплантации почки, приведен в предыдущей статье [1].

Для обеспечения потребности населения РФ в трансплантации печени, с учетом потенциала донорского ресурса, при оптимальной загрузке центров в 40–50 трансплантаций в год потребуется всего от 52 до 64 центров. Это позволит выполнять (при надлежащей организации работы и финансировании) до 2578 (18 на 1 млн населения) трансплантаций трупной печени в год.

Для обеспечения потребности населения РФ в трансплантации сердца, с учетом потенциала донорского ресурса, при оптимальной загрузке центров в 20–30 трансплантаций в год потребуется всего от 34 до 52 центров, что позволит выполнять (при надлежащей организации работы и финансировании) до 1031 (7,2 на 1 млн населения) трансплантации сердца в год.

Для обеспечения потребности населения РФ в трансплантации легких, с учетом потенциала донорского ресурса, при оптимальной загрузке центров в 20–30 трансплантаций в год потребуется всего от 23 до 34 центров. Это позволит выполнять (при надлежащей организации работы и финансировании) до 687 (4,8 на 1 млн населения) трансплантаций легких в год.

При сравнении числа центров трансплантации органов, полученного в результате расчета, с таковым в Европе и США (табл. 1, 2) выявляется, что рациональное число центров трансплантации почки (82–104) попадает в интервал значений целевого показателя, характеризующих высокую обеспеченность населения центрами (93–107). Аналогично выявляется соответствие по центрам трансплантации печени 52–64 и 50–64; сердца 34–52 и 43–57; легких 23–34 и 21–29.

Таким образом, вышеприведенные расчеты обосновывают рациональное число центров, достаточное для выполнения объемов медицинской помощи по трансплантации органов в соответствии с реальной

потребностью населения и имеющимся донорским ресурсом, а также географию центров по федеральным округам и регионам (для трансплантации почки).

РАСЧЕТ РАЦИОНАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОНОРСКИМИ ОРГАНАМИ

На первом этапе нами был проведен анализ данных Росстата о числе больничных коек в РФ и федеральных округах (<http://www.gks.ru>).

В расчет были приняты больничные койки терапевтического и хирургического профиля (без инфекционных, онкологических, гинекологических и прочих, непригодных для целей посмертного донорства органов), всего их в России в 2011 г. насчитывалось 484 758.

Согласно существующим нормам проектирования больничных учреждений, число реанимационных коек в ЛПУ в среднем составляет 5% от коечного фонда, на основании этого был сделан вывод, что число реанимационных коек в РФ составляет примерно 24 238 коек. Известно, что среднее число коек в одном отделении реанимации – 12. На основании этих данных был проведен расчет числа больничных учреждений, подходящих по контингенту пациентов, в которых имеется отделение реанимации и наблюдается летальность, т. е. потенциальных донорских стационаров (табл. 4).

В РФ число потенциальных донорских стационаров, то есть медицинских учреждений с терапевтическими и хирургическими койками, в которых имеется отделение реанимации, составляет примерно 2000. Аналогично представлены данные по федеральным округам.

Вместе с тем по соображениям экономической и организационной целесообразности не все 2000 медицинских учреждений могут быть задействованы в работе по донорству. Поэтому следующим этапом был проведен уточняющий расчет необходимого числа донорских стационаров от потребности (потенциала) в донорском ресурсе. Потенциал

Таблица 4

Расчетное число потенциальных донорских стационаров в РФ

Территория	Численность населения (млн)	Число субъектов (регионов)	Коечный фонд (тер. + хир.)	Емкость ОРИТ 5% от коечного фонда ЛПУ	ОРИТ (1 ЛПУ) 12 коек
Российская Федерация	143,2	83	484758	24238	2020
Центральный федеральный округ	38,4	18	134887	6744	562
Южный федеральный округ	13,9	6	43412	2171	181
Северо-Западный федеральный округ	13,6	11	48432	2422	202
Дальневосточный федеральный округ	6,3	9	24423	1221	102
Сибирский федеральный округ	19,3	12	69265	3463	289
Уральский федеральный округ	12,1	6	37456	1873	156
Приволжский федеральный округ	29,9	14	101843	5092	424
Северо-Кавказский федеральный округ	9,4	7	25040	1252	104

донорского ресурса был принят на перспективу по аналогии с расчетом рационального числа центров трансплантации – 20 посмертных доноров на 1 млн населения. Из мирового опыта трансплантационной координации установлено, что в среднем при надлежащей организации работы 1 реанимационная койка ЛПУ в год обеспечивает 1 эффективного донора. На основании этого был сделан соответствующий расчет числа реанимационных отделений и медицинских учреждений (табл. 5).

В РФ рациональное число донорских стационаров, способных при надлежащей организации работы по донорству обеспечить расчетную сеть центров трансплантации, составит 239–477. Аналогично представлены данные по федеральным округам.

ОРГАНИЗАЦИЯ КООРДИНАЦИИ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА

Согласно Порядку оказания медицинской помощи по хирургии (трансплантации органов и (или) тканей человека), приложения №№ 4–6, утвержденному приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н, задачи по координации органного донорства решает структурное подразделение центра трансплантации. Организация центров координации органного донорства вне центров трансплантации допустима, но требует надлежащего обоснования.

С учетом концептуальных положений развития донорства и трансплантации органов, предложенных в предыдущей статье [1], мы считаем, что задачи по трансплантационной координации внутри региона целесообразно возлагать на центр координации органного донорства на базе ведущего многопрофильного стационара регионального подчинения. В этом случае будет обеспечиваться единая система управления (организация, финансирование, контроль) деятельностью в сфере донорства и трансплантации органов в системе регионального здравоохранения. Основные задачи такого координационного центра – донорское обеспечение регионального

центра трансплантации почки; оперативная связь с ближайшим координационным центром на базе федерального медицинского центра для организации изъятия и передачи ему для трансплантации экстра-ренальных органов, не востребованных в регионе.

Задачи по трансплантационной координации между регионами целесообразно возлагать на центры координации органного донорства на базе федеральных медицинских центров, осуществляющих трансплантации экстра-ренальных органов, с привлечением при необходимости службы медицины катастроф, МЧС России (санитарная авиация). В этом случае будет обеспечиваться единая система управления (организация, финансирование, контроль) деятельностью в сфере донорства и трансплантации органов на уровне федеральных округов. Основные задачи такого координационного центра – донорское обеспечение федерального медицинского центра трансплантации экстра-ренальных органов; оперативная связь с координационным центром на базе ведущего многопрофильного стационара регионального подчинения для организации изъятия, приемки и транспортировки для трансплантации экстра-ренальных органов, не востребованных в том или ином регионе.

Что касается предложений по созданию единой федеральной системы центров координации органного донорства, представляется, что на данном этапе развития это будет преждевременным и неоправданно дорогим проектом. Чтобы такая система эффективно функционировала, ее филиалы необходимо организовать в большинстве субъектов РФ (67–83), обеспечить их материально-технической базой и кадрами. Если же таких филиалов будет недостаточно, то система не будет эффективной (из-за больших расстояний), будет способна решать лишь административные и контрольные задачи, дублируя функции Минздрава России, Росздравнадзора и органов здравоохранения субъектов РФ.

Кроме того, в регионах уже существуют все необходимые элементы, которые возможно собрать

Таблица 5

Расчетное число донорских стационаров в РФ от потребности в донорском ресурсе

Территория	Численность населения (млн)	Число субъектов (регионов)	Прогноз числа эффективных доноров	Число реанимационных коек	ОРИТ (1 ЛПУ) 6 коек	ОРИТ (1 ЛПУ) 12 коек
Российская Федерация	143,2	83	2864	2864	477	239
Центральный федеральный округ	38,4	18	768	768	128	64
Южный федеральный округ	13,9	6	278	278	46	23
Северо-Западный федеральный округ	13,6	11	272	272	45	23
Дальневосточный федеральный округ	6,3	9	126	126	21	11
Сибирский федеральный округ	19,3	12	386	386	64	32
Уральский федеральный округ	12,1	6	242	242	40	20
Приволжский федеральный округ	29,9	14	598	598	100	50
Северо-Кавказский федеральный округ	9,4	7	188	188	31	16

в единую систему, чтобы запустить программы донорства и трансплантации органов без дополнительных финансовых затрат (потенциальные донорские стационары, центры трансплантации и клинические лаборатории).

НОМЕНКЛАТУРА ЦЕНТРОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И ДОНОРСКИХ СТАЦИОНАРОВ

В соответствии с требованиями Закона Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (статья 4) забор, заготовку и трансплантацию органов человека могут осуществлять только государственные и муниципальные медицинские организации (учреждения здравоохранения). Для этого учреждению здравоохранения (центру трансплантации) необходимо в установленном порядке получить лицензии и войти в перечни учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и тканей человека с правом работать в ЛПУ, где констатирована смерть человека (приказ Минздравсоцразвития России и РАМН от 25 мая 2007 г. № 357/40).

Для учреждения здравоохранения (донорского стационара) для работы по органному донорству, требу-

ется только наличие условий для проведения в установленном порядке констатации смерти человека на основании диагноза «смерть мозга» и операционной, пригодной для выполнения эксплантации органов.

Вместе с тем возникает вопрос о рациональности организации центра трансплантации или донорского стационара на базе учреждения здравоохранения того или иного типа и уровня.

Требования к структуре, оснащению и штату центров трансплантации закреплены в Порядке оказания медицинской помощи по хирургии (трансплантации органов и тканей человека), утвержденном приказом Минздрава России от 31 октября 2012 г. № 567н. В центрах трансплантации должны быть созданы условия для лечебной работы по федеральным стандартам медицинской помощи, для участия в выполнении государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю.

Единая номенклатура государственных и муниципальных учреждений здравоохранения утверждена приказом Минздравсоцразвития России от 7 октября 2005 г. № 627. Ниже приводим номенклатуру действующих центров трансплантации, донорских стационаров (2012 г.) [3] и рекомендуемую номенклатуру с учетом вышеуказанных требований и практики (табл. 6, 7).

Таблица 6

Номенклатура действующих центров трансплантации в РФ

Вид медицинской деятельности		Работы по донорству	Работы по координации донорства	Трансплантация почки и поджелуд. железы	Родственная трансплант. почки детям	Трансплантация печени	Родственная трансплант. печени детям	Трансплант. торакальных органов (сердце, легкие, комплекс «сердце-легкие»)
Тип учреждения здравоохранения								
1.	Больничные учреждения	–	1	18		6		3
1.1.	Районная больница	–						
1.2.	Городская больница	–	1	3		1		
1.3.	Городская больница скорой мед. помощи	–		1				
1.4.	Центральная городская больница	–						
1.5.	Центральная районная больница	–						
1.6.	Областная больница	–		8		3		2
1.7.	Краевая больница	–		1		1		1
1.8.	Республиканская больница	–		4		1		
1.9.	Окружная больница	–						
1.10.	Госпиталь	–						
1.11.	Медико-санитарная часть	–		1				
2.	Центры, в т. ч. научно-практические	–	1	15	1	6	1	6
2.1.	Медицинские центры	–	1	9		4		2
2.2.	Окружные медицинские центры	–		1		1		
2.3.	Клинико-диагностические центры	–						
2.4.	Специализир. виды мед. помощи	–		5	1	1	1	4

Таблица 7

Рекомендуемая номенклатура центров трансплантации и донорских стационаров

Вид медицинской деятельности Тип учреждения здравоохранения		Работы по донорству	Работы по координации донорства	Трансплантация почки и поджелуд. железы	Родственная трансплант. почки детям	Трансплантация печени	Родственная трансплант. печени детям	Трансплант. торакальных органов (сердце, легкие, комплекс «сердце–легкие»)								
									1.	1.1.	1.2.	1.3.	1.4.	1.5.	1.6.	1.7.
1. Больничные учреждения																
1.1.	Районная больница	+														
1.2.	Городская больница	+														
1.3.	Городская больница скорой мед. помощи	+														
1.4.	Центральная городская больница	+	+	+												
1.5.	Центральная районная больница	+	+	+												
1.6.	Областная больница	+	+	+		+		+								
1.7.	Краевая больница	+	+	+		+		+								
1.8.	Республиканская больница	+	+	+		+		+								
1.9.	Окружная больница	+	+	+		+		+								
1.10.	Госпиталь	+														
1.11.	Медико-санитарная часть	+														
2. Центры, в т. ч. научно-практические																
2.1.	Медицинские центры	+	+	+	+	+	+	+								
2.2.	Окружные медицинские центры	+	+	+	+	+	+	+								
2.3.	Клинико-диагностические центры	+	+	+	+	+	+	+								
2.4.	Специализир. виды мед. помощи	+	+	+	+	+	+	+								

Таблицы 6 и 7 соответствуют предложенной нами концепции, согласно которой трансплантация трупной почки осуществляется на базе ведущих многопрофильных стационаров регионального подчинения, также может осуществляться в федеральных медицинских центрах, в особенности, если проводятся родственные трансплантации почки, трансплантации почки с поджелудочной железой, трансплантации почки детям.

Трансплантации экстраренальных органов осуществляются преимущественно на базе федеральных медицинских центров, что не исключает выполнения такого рода высокотехнологичных операций в современных многопрофильных стационарах регионального подчинения.

Работы по донорству организуются в тех медицинских организациях, где имеется контингент пациентов – потенциальных доноров (черепно-мозговые травмы, острое нарушение мозгового кровообращения), отделение реанимации и операционная.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в процессе подготовки данной статьи проведен расчет рационального числа цен-

тров трансплантации с учетом потребности населения, донорского ресурса и оптимальной трансплантационной активности центров; получены данные о перспективном числе центров трансплантации в РФ и по федеральным округам для долгосрочного планирования. Проведен расчет рационального числа донорских стационаров с учетом имеющегося коечного фонда и донорского ресурса. Сформулированы концептуальные предложения по развитию координации органного донорства. В статье даны рекомендации по номенклатуре центров трансплантации и донорских стационаров.

С учетом ранее опубликованной статьи [1] по оценке потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планированию эффективной сети медицинских организаций, предложена методическая база для планирования развития трансплантологической помощи в субъектах РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети центров трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; XV (3): 11–24.

2. International figures on donation and transplantation – 2011. *Newsletter transplant.* 17 (1); September 2012: 33–64.
3. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 г. (V сообщение регистра Российского трансплантологического общества). *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013; XV (2): 8–22.

REFERENCES

1. *Gautier S.V., Khomyakov S.M.* Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the

- donor resource and planning of the effective network of medical organizations (the Centers of Transplantation). *VESTNIK transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2013; XV (3): 11–24 (in rus).
2. International figures on donation and transplantation – 2011. *Newsletter transplant.* 17 (1); September 2012: 33–64.
3. *Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Khomyakov S.M.* Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2012. (V report of National Registry). *VESTNIK transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2013; XV (2): 8–22 (in rus).

ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЕДСУЩЕСТВУЮЩИХ АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ HLA У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Шевченко О.П.¹, Халилулин Т.А.^{2,3}, Олефиренко Г.А.¹, Курабекова Р.М.¹,
Апанасенко Н.В.¹, Шевченко А.О.^{4,5}, Миронков Б.Л.², Ильинский И.М.^{3,6},
Куприянова А.Г.^{3,7}, Кермер А.Я.²

¹ Отдел регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Саитгареев) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

⁴ Отдел координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁵ Кафедра кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация

⁶ Отдел клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁷ Лаборатория иммуногистохимии (зав. – к. м. н. А.Г. Куприянова) отдела клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ связи наличия аутоантител к антигенам системы HLA (анти-HLA), выявляемых у реципиентов, ожидающих трансплантацию сердца, с развитием антителообусловленного отторжения (AMR) и болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) после трансплантации. **Материалы и методы.** В исследование включено 140 пациентов с застойной сердечной недостаточностью: 106 – с дилатационной и 34 – с ишемической кардиомиопатией. Анти-HLA до трансплантации определяли методом ИФА (ELISA). **Результаты.** Реципиенты сердца были разделены на две группы: с выявленными анти-HLA по I и/или II классу ($n = 45$, 32,1%) и без предсуществующих анти-HLA ($n = 95$, 67,9%). Антителообусловленное отторжение диагностировано у 12 (26,67%) реципиентов с выявленными антителами и у 11 (11,58%) пациентов в группе без антител. Риски развития AMR у реципиентов с анти-HLA были выше, чем у пациентов при их отсутствии (ОР 2,3: 95% ДИ 1,02–4,81, $p = 0,03$). БКАПС в первые 3 года после ТС была выявлена у 9 (20%) пациентов с анти-HLA и у 7 (6,8%) больных – без таковых (ОР 2,7: 95% ДИ 1,08–6,824, $p = 0,03$). Выживаемость реципиентов без БКАПС при отсутствии анти-HLA была достоверно выше и составила $0,89 \pm 0,07$, при наличии антител – $0,72 \pm 0,06$ ($p = 0,02$). **Заключение.** Наличие предсуществующих анти-HLA у реципиентов сердца увеличивает риск развития острого антителообусловленного отторжения и БКАПС в 2,3 и 2,7 раза соответственно.

Ключевые слова: трансплантация сердца, антителообусловленное отторжение, антитела к HLA, болезнь коронарных артерий пересаженного сердца.

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF ANTI-HLA AUTOANTIBODIES IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Shevchenko O.P.¹, Khalilulin T.A.^{2, 3}, Olefirenko G.A.¹, Kurabekova R.M.¹, Apanasenko N.V.¹, Shevchenko A.O.^{4, 5}, Mironkov B.L.², Ilyinsky I.M.^{3, 6}, Kupriyanova A.G.^{3, 7}, Kormer A.J.²

¹ Department of regulatory mechanisms in transplantology (Head – prof. O.P. Shevchenko) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

³ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

⁴ Department of coordination and monitoring of research programs of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University. Faculty of advanced medical studies (Rector – prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation

⁶ Department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

⁷ Laboratory of immunohistochemistry (Head – cand. of med. sci. A.G. Kupriyanova, department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Aim. The aim of this study was to define the role of preformed anti-HLA antibodies (anti-HLA) in antibody-mediated rejection (AMR) and cardiac allograft vasculopathy (CAV) after heart transplantation. **Materials and Methods.** 140 heart transplant recipients were followed after heart transplantation performed for 106 dilated and 34 – ischemic cardiomyopathy. Anti-HLA was determined before transplantation by ELISA. **Results.** Recipients were divided into 2 groups: anti-HLA positive (n = 45, 32,1%) and anti-HLA negative (n = 95, 67,9%). The incidence of AMR in anti-HLA positive group was 12 (26,67%) and 11 (11,58%) in anti-HLA negative group. Risk of AMR was significantly higher in anti-HLA positive recipients (RR 2,3: 95% CI 1,02–4,81, p = 0,03). During first three years after transplantation CAV was diagnosed in 9 (20%) of anti-HLA positive recipients and in 7 (6,8%) of patients without anti-HLA. (RR 2,7: 95% CI 1,08–6,82, p = 0,03). Survival in freedom from CAV in anti-HLA negative recipients was much higher than in anti-HLA positive recipients (0,89 ± 0,07, 0,72 ± 0,06, resp. (p = 0,02)). **Conclusions.** The presence of preformed anti-HLA antibodies in candidates for heart transplantation increase the risk of AMR and CAV post transplantation in 2,3 and 2,7 times, respectively.

Key words: heart transplantation, anti-HLA antibodies, antibody-mediated rejection, cardiac allograft vasculopathy.

Шевченко Ольга Павловна – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Халилулин Тимур Абдулнаимович* – к. м. н., врач-хирург отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгareev) того же центра; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. Глыбочко П.В.), Москва, Российская Федерация. *Олефиренко Галина Александровна* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Курабекова Ривада Мусабековна* – к. б. н., старший научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) того же центра.

ВВЕДЕНИЕ

Идентификация и изучение антител к антигенам системы HLA (Human Leucocyte Antigens) имели большое значение для развития в 70-х годах XX века трансплантационной иммунологии, а использование простого и практичного анализа определения донор-специфических антител методом комплемент-зависимой цитотоксичности (кросс-матч тест) – для осуществления клинической трансплантации органов. В 80-е и 90-е годы благодаря совершенствованию иммуносупрессии, методов контроля реактивности Т-клеток, протокола обследования и ведения пациентов стало возможным существенно улучшить клинические результаты трансплантации органов, уменьшить число случаев острого отторжения и потери трансплантата [1].

Совершенствование лабораторных технологий позволило вплотную подойти к проблеме прогнозирования острого отторжения трансплантата. Значи-

тельным шагом вперед стало использование твердофазного иммунохимического анализа, основанного на связывании находящихся в плазме крови молекул антител против антигенов системы HLA (анти-HLA) с соответствующими антигенами системы HLA, связанными иммобилизованными на поверхности микропланшета или полистироловых частиц (мультиплексный анализ), обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время клиническая эффективность и применимость тестов на выявление анти-HLA у реципиентов сердца с целью оценки риска посттрансплантационных осложнений и высокочувствительной идентификации донорспецифических анти-HLA является предметом активного изучения [2, 3].

Имеются доказательные результаты, что наличие предрасполагающих, определяемых до трансплантации, донор-специфических анти-HLA является фактором, негативно влияющим на выживаемость

Апанасенко Наталья Вячеславовна – научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии (зав. – проф. О.П. Шевченко) того же центра. *Шевченко Алексей Олегович* – д. м. н., профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – проф. А.Г. Камкин), Москва, Российская Федерация; главный научный сотрудник отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Миронков Борис Леонтьевич* – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгареев) того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической патологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Куприянова Анна Геннадьевна* – к. м. н., заведующая лабораторией иммуногистохимии отдела клинической патологии (зав. – проф. И.М. Ильинский) того же центра, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Кормер Аркадий Яковлевич* – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела кардиохирургии, трансплантации сердца и легких (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгареев) того же центра.

Для корреспонденции: Апанасенко Наталья Вячеславовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон 8 (499) 190-53-41. E-mail: transplant2009@mail.ru

Shevchenko Olga Pavlovna – doct. of med. sci., prof., deputy director in scientific research, Head of Department of regulatory mechanisms in transplantology, Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Khalilulin Timur Abdalnaimovich* – cand. of med. sci., surgeon, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center; doctent of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Olefrenko Galina Alexandrovna* – doct. of med. sci., chief research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology (Head – prof. O.P. Shevchenko), Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Kurabekova Rivada Musabekovna* – cand. of bio. sci., senior research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology, at the same center. *Apanasenko Natalia Vyacheslavovna* – research fellow, Department of regulatory mechanisms in transplantology, at the same center. *Shevchenko Aleksey Olegovich* – doct. of med. sci., prof. of Faculty of advanced medical studies, Pirogov Russian National Research Medical University (Rector – prof. A.G. Kamkin), Moscow, Russian Federation; chief research fellow, Department of coordination and monitoring of research programs of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs, Ministry of Health of Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Mironkov Boris Leontievich* – doct. of med. sci., prof., chief research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center. *Ilyinsky Igor Mikhailovich* – doct. of med. sci., prof., Head of Department of clinical pathology at the same center; prof. of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Kupriyanova Anna Gennadiyevna* – cand. of med. sci., Head of Laboratory of immunohistochemistry, Department of clinical pathology (Head – prof. I.M. Ilyinsky) at the same center; doctent of Department of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Kormer Arkadiy Yakovlevitch* – cand. of med. sci., leading research fellow, Department of cardiac surgery, heart and lung transplantation (Head – prof. R.Sh. Saitgareev) at the same center.

For correspondence: Apanasenko Natalia Vyacheslavovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8 (499) 190-53-41. E-mail: transplant2009@mail.ru

реципиентов и трансплантата в течение первого года после трансплантации сердца. В ряде опубликованных исследований показано, что анти-HLA, обнаруживаемые после пересадки сердца, связаны с развитием отторжения, васкулопатии трансплантата или уменьшением выживаемости реципиентов, хотя связь *de novo* анти-HLA, появляющихся после трансплантации, с клиническими результатами еще недостаточно доказана [4–6].

Целью настоящей работы явился анализ связи наличия анти-HLA I и II классов, выявляемых при помощи твердофазного иммуноферментного анализа у пациентов до трансплантации сердца, с развитием сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов после трансплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 140 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, в том числе 25 женщин и 115 мужчин в возрасте от 16 до 73 (41 ± 14) лет, наблюдаемых до и в течение трех лет после трансплантации сердца. У 106 пациентов причиной сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 34 пациентов – ишемическая кардиомиопатия (ишемическая болезнь сердца, ИБС). Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. После трансплантации сердца все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую кортикостероиды, микофенолата мофетил и такролимус (циклоспорин А).

Плановое обследование пациентов включало клинический осмотр, термометрию, вирусологическое, бактериологическое исследования, мониторинг динамики изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение концентраций циклоспорина А и такролимуса. Всем реципиентам проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомикардиального биоптата, электро-, эхокардиографическое и коронароангиографическое исследования.

Верификация диагноза болезни коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) проводилась по результатам коронароангиографического и внутрисосудистого ультразвукового исследования [7]. Острое клеточное отторжение диагностировали на основании результатов морфологического и гистохимического исследований эндомикардиального биоптата. Диагноз антителоопосредованного отторжения основывался на результатах оценки фиксации основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) и C4d-компонента комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой имму-

нофлюоресценции на криостатных срезах, с учетом рекомендаций ISHLT 2005 года [8].

Взятие крови для выявления антител к HLA производили за 1–10 дней до трансплантации сердца. Исследование проводили в сыворотке или плазме крови, полученных непосредственно перед определением либо хранившихся при температуре $+2-8$ °C не более 2 суток или более длительно – при -20 °C. Наличие антител к HLA I и II классов устанавливали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных диагностических наборов (Quikscreen и B-screen, GTi Diagnostics, США). После проведения процедуры анализа измеряли оптическую плотность; результат анализа считался положительным, если оптическая плотность исследуемого образца вдвое превышала оптическую плотность отрицательного контроля.

Анализ клинических результатов производился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 7.0. Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена; при подтверждении истинности этих двух гипотез данные анализировались с помощью параметрических методов статистики, а в обратном случае использовались их непараметрические аналоги.

Для проверки статистических гипотез были использованы следующие методы: коэффициента корреляции Пирсона (для анализа выборок с распределением, приближенным к нормальному); непараметрические критерии – критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков – точный критерий Фишера. Для интерпретации достоверности кривых выживаемости без нежелательных событий использован лонгранговый метод. Для всех факторов анализировались относительные риски (ОР) с 95% доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 140 обследованных реципиентов сердца до трансплантации у 45 (32,1%) больных выявлялись анти-HLA: анти-HLA I класса до трансплантации были выявлены у 30 (21,4% от общего числа пациентов), анти-HLA II класса – у 8 (6%) реципиентов, у 7 (5%) больных были выявлены антитела к HLA обоих классов. У остальных 95 (67,9%) пациентов аутоантитела против HLA обоих классов выявлены не были. Большинство больных – 106 (75,71% от общего числа пациентов) до трансплантации сердца страдали ДКМП, у 34 пациентов была ИБС (24,29% от общего числа пациентов).

Пациенты обеих групп, с выявленными до трансплантации сердца антителами к HLA I и II класса

и без таковых, не различались по полу, возрасту и исходному заболеванию, послужившему причиной развития застойной сердечной недостаточности (табл. 1).

Не было достоверных различий в частоте выявления анти-HLA I и II класса у пациентов, страдающих дилатационной (у 36 пациентов, что составило 26% от общего числа больных ДКМП) и ишемической (у 14 больных, 18% от общего числа пациентов с ИБС) кардиомиопатией (рис. 1).

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа частоты развития сердечно-сосудистых осложнений – острого антителообусловленного и клеточного отторжения, васкулопатии трансплантата (болезни коронарных артерий пересаженного сердца, БКАПС) в группах реципиентов сердца с наличием анти-HLA I и II класса и без таковых. Длительность наблюдения за реципиентами пересаженного сердца составила 36 месяцев. Острое антителообусловленное отторжение было диагностировано у 23 реципиентов (16,43% от общего числа пациентов, включенных в исследование): у 12 (26,67%) реципиентов с выявленными антителами и у 11 (11,58%) пациентов без антител. Риски развития острого антителообусловленного отторжения у реципиентов с выявленными анти-HLA были в 2,3 раза выше, чем у пациентов без антител к HLA.

Сравнительный анализ в группах реципиентов с наличием предсуществующих антител к HLA I и II класса и без таковых показал, что васкулопатия трансплантата, развившаяся в первые 3 года после ТС, была выявлена у 16 (11,43% от общего числа пациентов, включенных в исследование): у 9 (20%) – в группе реципиентов с выявленными антителами к HLA I и II класса и у 7 (6,8%) больных – без таковых. Риски развития БКАПС у реципиентов с выявленными антителами к HLA обоих классов превышали риски у пациентов без антител в 2,7 раза.

Кроме того, риски развития сердечно-сосудистых осложнений, включающих и острое антителообусловленное отторжение, и БКАПС, также оказываются высокими именно у реципиентов с вы-

явленными до трансплантации антителами. Риски развития таких осложнений выше в 2,1 раза, чем у пациентов, в крови которых не выявлялись антитела. Напротив, частота развития острого клеточного отторжения у реципиентов сердца в зависимости от наличия и отсутствия анти-HLA достоверно не различалась. Риски развития самих по себе подобных осложнений послеоперационного периода, либо в

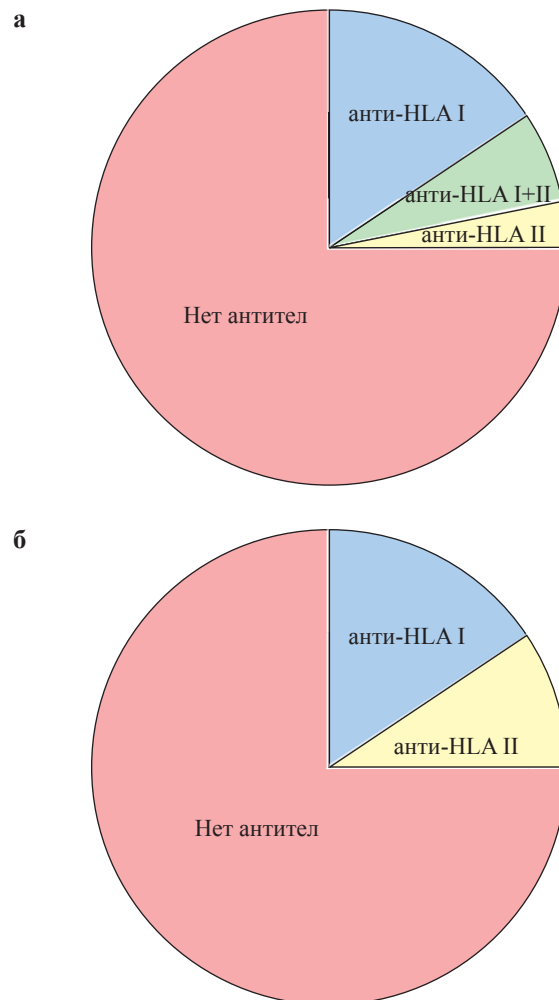


Рис. 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости предсуществующих анти-HLA у реципиентов с ДКМП (а) и ИБС (б)

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов в группах с выявленными предсуществующими антителами к HLA I и II класса и без таковых

Характеристика пациентов	Реципиенты с анти-HLA I, анти-HLA II, анти-HLA (I + II)	Реципиенты без антител к HLA	Достоверность различий, р (Фишер)
Количество пациентов	45	95	–
Пол:			
мужчин	33 (73,33%)	82 (86,32%)	р = 0,09
женщин	12 (26,67%)	13 (13,68%)	
Предтрансплантационный диагноз:			
ДКМП	31 (68,69%)	75 (78,95%)	р = 0,21
ИБС	14 (31,11%)	20 (21,05%)	
Возраст (лет)	39,23 ± 9,11	42,8 ± 7,41	р = 0,41

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов пересаженного сердца с выявленными до ТС антителами к HLA I и II класса и без таковых

Осложнения посттрансплантационного периода	Реципиенты с выявленными антителами к HLA I и II класса (n = 45)	Реципиенты без антител к HLA (n = 95)	Относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ), достоверность различий (p)
БКАПС, количество больных (%)	9 (20)	7 (6,8)	2,714 (1,08–6,824) p = 0,034
Острое антителообусловленное отторжение (AMR), количество больных (%)	12 (26,67)	11 (11,58)	2,3 (1,02–4,81) p = 0,027
БКАПС и AMR, количество больных (%)	7 (15,56)	4 (3,21)	2,1 (1,19–3,73) p = 0,01
БКАПС, AMR и острое клеточное отторжение, количество больных (%)	3 (6,66)	1 (1,05)	6,33 (0,677–52,21) p = 0,1

сочетании с БКАПС и антителоопосредованным отторжением, оказались не значимыми для обеих групп реципиентов.

На рисунке 2 представлена кумулятивная доля пациентов с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца, развившейся в первые 3 года после трансплантации, в двух группах пациентов – с наличием и отсутствием анти-HLA. Анализ кривых выживаемости Каплана–Майера показал, что средняя выживаемость без БКАПС в группе реципиентов, в крови которых не выявлялись антитела к HLA, составила $0,89 \pm 0,07$; во второй группе, с выявленными антителами, – $0,72 \pm 0,06$. Средний период времени до наступления нежелательных событий (БКАПС) в первой группе составил 752 ± 24 дня, во второй группе 623 ± 53 дня. Сравнительный анализ выживаемости без васкулопатии трансплантата с помощью лонгрангового метода показал, что у больных с выявленными до ТС антителами к HLA I и II класса вероятность выживаемости без БКАПС достоверно хуже ($p = 0,02$).

Согласно результатам настоящего исследования, наличие предсуществующих анти-HLA, выявляемых методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), может быть обнаружено у каждого третьего пациента. Имеется прямая связь между наличием предсуществующих анти-HLA I и II класса и клиническими результатами трансплантации, а именно с рисками развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокие риски развития посттрансплантационных осложнений сохраняются как в ранние (острое антителообусловленное отторжение), так и в более отдаленные сроки, до 3 лет (БКАПС).

Результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение об адекватности и целесообразности использования именно технологии иммуноферментного анализа, обладающего доста-

точно высокой чувствительностью, точностью и специфичностью, для выявления наличия предсуществующих анти-HLA с целью оценки риска посттрансплантационных осложнений и учета взаимного влияния различных факторов риска развития васкулопатии трансплантата, выявляемых на этапе дотрансплантационного обследования [9–11].

Использование более чувствительной и специфической технологии твердофазного мультиплексного анализа на платформе Luminox для скрининга пациентов высокого риска представляется менее целесообразным именно в силу высокой чувствительности. Так, в работе *L.E. Morales-Buenostro* показано, что при использовании этой технологии анти-HLA выявляются у 42% здоровых взрослых мужчин [12]. В то же время использование технологии Luminox позволяет идентифицировать донор-специфические антитела у пациентов с вы-

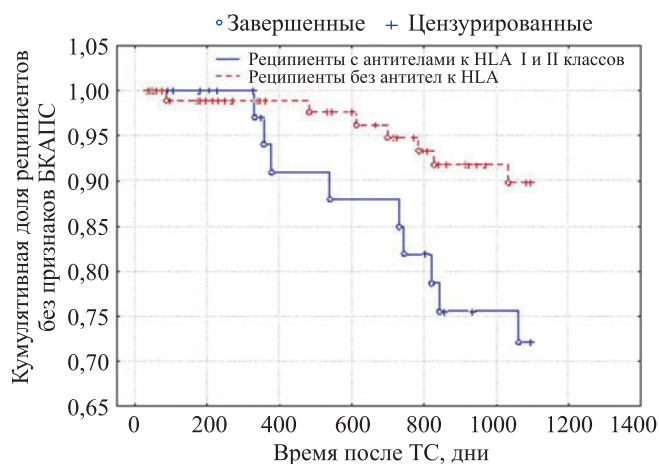


Рис. 2. Кумулятивная доля пациентов с выявленной болезнью коронарных артерий пересаженного сердца в группах пациентов с выявленными антителами к HLA I и II классов и без таковых ($p = 0,02$)

явленными анти-HLA, что служит основой индивидуализированного лечения реципиентов сердца.

Выявление в предтрансплантационном периоде антител HLA является важным предрасполагающим фактором к развитию сердечно-сосудистых посттрансплантационных осложнений, в основе патогенеза которых лежит гуморальное звено, что согласуется с представлением об участии анти-HLA в гуморальном отторжении трансплантата и развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца [5, 6, 13].

Выявление предрасполагающих анти-HLA представляется одним из важных компонентов предтрансплантационного обследования реципиентов сердца, позволяющим определить риски развития посттрансплантационных осложнений и предпринять необходимые меры профилактики на ранних сроках посттрансплантационного периода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patel R., Terasaki P.I. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (14): 735–739.
2. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., Mancini M., Costanzo M.R., Kobashigawa J.A., D'Amico C.L., Kanter K.R., Berg A., Vega J.D., Smith A.L., Roggero A.L., Ortegel J.W., Wilmoth-Hosey L., Cecka J.M., Gebel H.M. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. *Transplantation.* 2000; 70: 1055–1059.
3. Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.H.J., Reed E.F., Bray R.A., Campbell P., Chapman J.R., Coates P.T., Colvin R.B., Cozzi E., Doxidis I.I.N., Fuggle S.V., Gill J., Glotz D., Lachmann N., Mohanakumar T., Suci-Foca N., Sumitran-Holgersson S., Tanabe K., Taylor C.J., Tyan D.B., Webster A., Zeevi A., Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 19–47.
4. Robinson D., Banner N., Goh A., Hamour M., Ozawa M., Rose M., Smith J., Terasaki P. De novo donor HLA specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (2): 312–319.
5. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin. Transpl.* 2011: 311–318.
6. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., Subramanian V., Klein C., Wellen J., Shenoy S., Chapman W.C., Mohanakumar T. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol.* 2013; 74 (11): 1478–1485.
7. Честухин В.В., Миронков Б.Л., Белова А.Э., Остроумов Е.Н., Тюняева И.Ю., Захаревич Н.Ю. Диагностика. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. Шумакова В.И.: 107–115, 2008.

8. Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
9. Шумаков В.И., Шевченко О.П., Хубутия М.Ш., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Олефиренко Г.А. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник РАМН.* 2006; 11: 8–14.
10. Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2011; 5: 3–10.
11. Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J. Presence of performed anti-HLA antibodies enhances predictive value of pregnancy associated plasma protein A in heart transplantation recipients. *Biochimica Clinica.* 2013; 37, SS: 563.
12. Morales-Buenostro L.E., Terasaki P.I., Marino-Vazquez L.A., Lee J.H., El-Awar N., Alberu J. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008; 86: 1111–1115.
13. Li F., Atz M.E., Reed E.F. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy – mechanisms and pathways. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21 (5): 557–562.

REFERENCES

1. Patel R., Terasaki P.I. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (14): 735–739.
2. Tambur A.R., Bray R.A., Takemoto S.K., Mancini M., Costanzo M.R., Kobashigawa J.A., D'Amico C.L., Kanter K.R., Berg A., Vega J.D., Smith A.L., Roggero A.L., Ortegel J.W., Wilmoth-Hosey L., Cecka J.M., Gebel H.M. Flow cytometric detection of HLA-specific antibodies as a predictor of heart allograft rejection. *Transplantation.* 2000; 70: 1055–1059.
3. Tait B.D., Süsal C., Gebel H.M., Nickerson P.W., Zachary A.A., Claas F.H.J., Reed E.F., Bray R.A., Campbell P., Chapman J.R., Coates P.T., Colvin R.B., Cozzi E., Doxidis I.I.N., Fuggle S.V., Gill J., Glotz D., Lachmann N., Mohanakumar T., Suci-Foca N., Sumitran-Holgersson S., Tanabe K., Taylor C.J., Tyan D.B., Webster A., Zeevi A., Opelz G. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95: 19–47.
4. Robinson D., Banner N., Goh A., Hamour M., Ozawa M., Rose M., Smith J., Terasaki P. De novo donor HLA specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (2): 312–319.
5. Kaneku H. Annual literature review of donor-specific HLA antibodies after organ transplantation. *Clin. Transpl.* 2011: 311–318.
6. Angaswamy N., Tiriveedhi V., Sarma N.J., Subramanian V., Klein C., Wellen J., Shenoy S., Chapman W.C.,

- Mohanakumar T. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol.* 2013; 74 (11): 1478–1485.
7. Chestukhin V.V., Mironkov B.L., Belova A.E., Ostroumov E.N., Tunyaeva I.Yu., Zakharevich N.Yu. Diagnostics. Coronary Artery Disease / Ed. Shumakov V.I.: 107–115, 2008 (in rus).
 8. Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al Revision of the 1990 working formulation for the standartization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
 9. Shumakov V.I., Shevchenko O.P., Khubutiya M. Sh., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Olefirenko G.A. Cardiac allograft vasculopathy: synergism of proinflammatory, proatherogenic factors and viral infection. *Bulletin of the RAMS.* 2006; 11: 8–14 (in rus).
 10. Shevchenko A.O., Slesareva Yu.S., Shevchenko O.P. Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque injury in patients with ischemic heart disease: PAPP-A. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2011; 5: 3–10 (in rus).
 11. Shevchenko O.P., Kurabekova R.M., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J. Presence of performed anti-HLA antibodies enhances predictive value of pregnancy associated plasma protein A in heart transplantation recipients. *Biochimica Clinica.* 2013; 37, SS: 563.
 12. Morales-Buenostro L.E., Terasaki P.I., Marino-Vazquez L.A., Lee J.H., El-Awar N., Alberu J. 'Natural' human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008; 86: 1111–1115.
 13. Li F, Atz M.E. Reed E.F. Human leukocyte antigen antibodies in chronic transplant vasculopathy – mechanisms and pathways. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21 (5): 557–562.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ С МАНИФЕСТАЦИЕЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАННЕМ ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Лимарева Л.В.¹, Колсанов А.В.², Авдеева А.А.³, Данильченко О.П.¹, Богущ В.В.¹

¹ Институт экспериментальной медицины и биотехнологий (директор – проф. Л.Т. Волова) ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – академик РАНН, проф. Г.П. Котельников), Самара, Российская Федерация

² Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий (зав. – проф. А.В. Колсанов) того же института

³ Хирургическое отделение пересадки органов (зав. – к. м. н. Б.И. Харитонов) клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» (гл. врач – проф. И.И. Лосев)

Цель: оптимизировать постоперационное ведение реципиентов почечного аллотрансплантата за счет прогнозирования рисков манифестации цитомегаловирусной инфекции на основании комплексной оценки клинико-иммунологического статуса. **Материалы и методы.** Ретроспективно были проанализированы истории болезни 303 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, из них 136 являлись реципиентами аллопочки, среди которых у 29 в течение двух месяцев после операции имели место клинические признаки ЦМВ-инфекции. Оценивали проявления ЦМВ-синдрома, наличие лабораторных признаков ЦМВ-инфекции, частоту встречаемости антигенов (генов) системы HLA локусов А, В и DRB*1 с расчетом критерия согласия χ^2 и относительного риска RR, изменение уровня MCP-1 в моче. **Результаты.** У реципиентов аллотрансплантата почки с клиническими и лабораторными признаками ЦМВ-инфекции в раннем постоперационном периоде статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген В35. Положительная ассоциация с ЦМВ-инфекцией была выявлена также для DRB1*08, В21, В22, В41, А24(9), В51(5), DRB1*14 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали антигены / аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16. У данной группы реципиентов уровни MCP-1 поднимались до $2174,7 \pm 296,3$ пг/мл при сильной отрицательной корреляции с уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($r = 0,9$, $p < 0,001$). **Заключение.** Иммунологическими маркерами высокого риска манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки в раннем постоперационном периоде являются: носительство В35 и В55,56(22), В49(21), В41, DRB1*08 и DRB1*15 и увеличение уровней MCP-1 в моче без увеличения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Ключевые слова: трансплантация почки, цитомегаловирусная инфекция, HLA-система, иммунный статус, MCP-1.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION MANIFESTATION IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Limareva L.V.¹, Kolsanov A.V.², Avdeeva A.A.³, Danilchenko O.P.¹, Bogush W.V.¹

¹ Institute of experimental medicine and biotechnology (director – prof. L.T. Volova) Samara state medical University (rector – academician of RAMSci, prof. G.P. Kotelnikov), Samara, Russian Federation

² Chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies (Head – prof. A.V. Kolsanov) of the same University

³ Department organ transplantation (Head – prof. I.I. Losev) at the same University, Russian Federation

Aim. To optimize the management of postoperative renal allograft recipients through the introduction of methods for predicting risk of manifestation of cytomegalovirus infection on the basis of a comprehensive assessment of the clinical and immunological status. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed the medical records of 303 patients with end-stage renal disease, among them – were the recipients of renal allograft – 136, among whom 29 within 2 months after the operation had clinical signs of CMV infection. Assessable "CMV syndrome", laboratory evidence of CMV infection, the incidence of antigens (genes) of HLA A, B and DRB *1, calculated goodness of fit χ^2 and relative risk RR, changes MCP-1 in urine. **Results.** In renal allograft recipients with clinical and laboratory evidence of CMV infection in the early postoperative period, significantly more ($\chi^2 > 3,8$) met antigen B35. A positive association with CMV infection was detected also for DRB1 * 08, B21, B22, B41, A24 (9), B51 (5), DRB1*14 and DRB1*15. Protective effects possessed antigens / alleles of genes A26 (10), B14, B38 (16) B61 (40) and DRB1*16. MCP-1 levels in this group of recipients were raised to $2174,7 \pm 296,3$ pg/ml with a strong negative correlation with the levels of urea and creatinine in serum ($r = 0,9$, $p < 0.001$). **Conclusion.** Immunological markers of risk manifestation of CMV infection in recipients of kidneys in the early postoperative period are: the carriage of B35 и B55,56(22), B49(21), B41, DRB1*08 и DRB1*15, an increase of levels of MCP-1 in urine without increasing the levels of urea and creatinine in the serum.

Key words: kidney transplantation, cytomegalovirus infection, HLA-system, immune status, MCP-1.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции, и прежде всего цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), являются наиболее актуальной проблемой для реципиентов любых органов в раннем и промежуточном периодах после трансплантации [1–3]. Это обусловлено высокой частотой активной ЦМВИ (от 20 до 60% в различных трансплантационных центрах) и серьезным прогнозом, включая летальный исход, в случае несвоевременного назначения специфической терапии. Известна взаимосвязь между ЦМВИ и развитием отторжения трансплантата, появились сведения о более высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с ЦМВ-инфекцией. Часто ассоциированная с другими представителями семейства герпес-вирусов, ЦМВИ, обладая не только прямыми, но и непрямыми эффектами, оказывает негативное влияние на выживаемость

данной категории больных [4–6]. При этом цитомегаловирус, обладая сам по себе иммуномодулирующим эффектом, активируется на фоне уже имеющихся изменений иммунного статуса у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПХН), усугубляющихся иммуносупрессивной терапией [7–9]. В связи с этим в настоящее время усилия исследователей направлены как на разработку более эффективных иммуномодулирующих и противовирусных препаратов, так и на поиск оптимальных методов диагностики и прогнозирования рисков развития и тяжести течения ЦМВ-инфекции у реципиентов почки. Ключевым моментом является изучение особенностей иммунного статуса реципиентов, диагностической и прогностической значимости иммунологических, в том числе иммуногенетических показателей, определение четких клинико-иммунологических параметров, влияющих на тактику лечения пациентов после транс-

Лимарева Лариса Владимировна – д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – академик РАМН, проф. Г.П. Котельников), Самара, Российская Федерация. *Колсанов Александр Владимирович* – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий того же института. *Авдеева Алевтина Александровна* – врач-нефролог хирургического отделения пересадки органов клиник ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России. *Данильченко Оксана Пантелеевна* – главный специалист отдела иммунологии Института экспериментальной медицины и биотехнологий того же университета. *Богущи Ванда Витальевна* – младший научный сотрудник того же отдела.

Для корреспонденции: Лимарева Лариса Владимировна. Адрес: 443079, г. Самара, ул. Гагарина.

Телефон 8 (846) 260-09-42. E-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Limareva Larisa Vladimirovna – doct. of biol. sci., docent, senior research fellow, head of the Department immunology of Institute of experimental medicine and biotechnology of Samara state medical University, Samara, Russian Federation. *Kolsanov Alexander Vladimirovich* – doct. of med. sci., professor, head of the chair of operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies at the same University. *Avdeeva Alevtina Alexandrovna* – doctor nephrologist of the surgical Department organ transplantation at the same University. *Danilchenko Oksana Panteleevna* – chief specialist of Department immunology of Institute of experimental medicine and biotechnology at the same University. *Bogush Wanda Vitalievna* – junior researcher fellow at the same institute.

For correspondence: Limareva Larisa Vladimirovna. Address: 443079, Samara, Gagarina Street, 20.

Tel. 8 (846) 260-09-42. E-mail: larisa-limareva@yandex.ru

плантации аллогенной почки. Целью исследования явилась оптимизация постоперационного ведения реципиентов почечного аллотрансплантата за счет внедрения методов прогнозирования рисков манифестации цитомегаловирусной инфекции на основании комплексной оценки клинико-иммунологического статуса пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ историй болезни 303 пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, 136 из которых была выполнена трансплантация аллогенной почки в Самарском центре трансплантации органов и тканей в период с 2006-го по 2012 год, а также дополнительные исследования биологических проб из архива центра. У реципиентов оценивали проявление симптоматической инвазивной инфекции тканей или ЦМВ-синдрома (лихорадка с лейкопенией или тромбоцитопенией или без них), наличие лабораторных признаков ЦМВ-инфекции (по наличию антител IgM и IgG к цитомегаловирусу методом, определенным иммуноферментным анализом на микрочастицах (ABBOT Laboratories, США), и выявлению ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ИнтерЛабСервис, Москва). Антигены локусов А и В были определены в микролимфоцитотоксическом тесте (ГИСАНС, Санкт-Петербург), гены локуса DRB*1 выявляли методом ПЦР (ДНК-технология, Москва; Invitrogen, США). Частоту встречаемости антигенов (генов) системы HLA локусов А и В и DRB*1 определяли как процентное отношение индивидов, несущих антиген, к общему числу обследованных в группе. Для установления существенности различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах рассчитывали критерий согласия (χ^2) с поправкой на непрерывность вариаций. Для определения степени ассоциации ТПХН и рисков развития ЦМВИ после аллотрансплантации почки с иммуногенетическими параметрами вычисляли критерий относительного риска RR [10]. Исследование уровней MCP-1 в моче осуществляли методом иммуноферментного анализа (Вектор-Бест, Новосибирск). При этом оценивалась корреляция изменений уровня хемокина с концентрацией общего белка и креатинина в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с помощью стандартного пакета прикладных статистических программ (Statistika 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ 303 историй болезни пациентов из листа ожидания трансплантации почки выявил, что ос-

новной причиной развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности явились: хронический гломерулонефрит (77%), хронический пиелонефрит (7%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4%), другие причины (12%). Из 136 реципиентов аллогенной почки (76 мужчин и 60 женщин в возрасте от 17 до 62 лет, средний возраст – $37,8 \pm 9,5$ года). Большинство пациентов до трансплантации находились на программном гемодиализе (77,9%), более четверти из них (26,2%) – в течение 5 лет и более; 9 реципиентам (6,6%) пересадку почки осуществили на додиализном этапе. У включенных в исследование реципиентов почки несовпадение с донорами по системе HLA составило: по 6 антигенам (генам) – 7%, по 5 антигенам (генам) – 17%, по 4 антигенам (генам) – 26%, по 3 антигенам (генам) – 32%, по 2 антигенам (генам) – 12%, по 1-му антигену – 4%. Полностью совместимых по антигенам 1-го класса и генам локуса DRB*1 системы HLA с учетом гомозигот (не определяемый соответствующий второй антиген или ген у донора почки) пар «донор–реципиент» – 2%. У всех реципиентов уровень предсуществующих антител находился в пределах от 0 до 10%, прямая перекрестная проба с лимфоцитами донора была отрицательной.

В сыворотке крови 99 реципиентов (72,8%) непосредственно перед трансплантацией аллопочки выявлялись специфические IgG-антитела к ЦМВ, соответствующие IgM отсутствовали, у 24 (17,6%) пациентов были обнаружены ЦМВ-IgM без клинических проявлений. Все доноры почек были позитивными по ЦМВ-IgG и негативными по ЦМВ-IgM.

После трансплантации аллопочки все реципиенты получали 4-компонентную иммуносупрессивную терапию.

Клинические признаки ЦМВИ в первые два месяца нахождения в стационаре после трансплантации аллопочки были зарегистрированы у 29 из 136 реципиентов (21,3%). Основными клиническими проявлениями ЦМВИ явились ЦМВ-синдром интоксикации и лихорадка (51,7%), ЦМВ-энтероколит (13,8%) и ЦМВ-гепатит (3,4%), ЦМВ-пневмонит (3,4%). При этом в 27,6% случаев ЦМВ-инфекция сопровождала кризы отторжения трансплантата, в 10,3% – урологические осложнения в виде стриктуры или некроза мочеточника. В 24,1% случаев ЦМВИ не имела клинических проявлений и была диагностирована лабораторно. Большинство (69,0%) реципиентов с манифестацией ЦМВ-инфекции получали до операции программный гемодиализ, 27,6% реципиентов исходно находились на перитонеальном диализе, одному пациенту трансплантация была осуществлена на додиализном этапе (3,4%). Частота возникновения клинических проявлений ЦМВИ не зависела от длительности

исходной заместительной почечной терапии, изменяясь от 13,3 до 20,6%. Оценка корреляций серологического статуса и случаев манифестации ЦМВИ показала, что в период наблюдения клинические проявления имели место у 55,2% ЦМВ-IgM⁺ реципиентов и 31,1% ЦМВ-IgM⁻ реципиентов. При этом у большинства (86,2%) реципиентов с клиническими проявлениями ЦМВИ манифестация заболевания была подтверждена методами ПЦР.

Для изучения иммуногенетических особенностей реципиентов почки, у которых имела место манифестация ЦМВ-инфекции в первые два месяца после трансплантации, была проанализирована частота встречаемости антигенов (генов) HLA-системы у всех обследованных пациентов с ТПХН (при этом для оценки влияния количества взятых в расчет пациентов были проанализированы и сравнены результаты обследования 25, 100 и 150 больных с ТПХН, входящих в лист ожидания), у реципиентов с манифестацией ЦМВИ и без таковой. Также были определены степени ассоциации ТПХН и рисков развития ЦМВИ после аллотрансплантации почки с иммуногенетическими параметрами.

Анализ частот распределения в выборках по 25, 100 и 150 пациентов с ТПХН выявил идентичную картину, а именно преобладание A2, A3, A25(10), B7, B35, B18, DRB1*11 и DRB1*01 (рис. 1).

Среди пациентов без ЦМВИ и с манифестацией ЦМВИ в первые два месяца после трансплантации, как и в группе с ТПХН в целом, преобладали носители антигенов A2, A3, A24(9), A25(10), B7, B18, B35. Распределение аллелей генов DRB1 было не столь однозначным (табл. 1, 2).

Так, у реципиентов аллопочки с проявлениями ЦМВИ статистически значимо чаще ($\chi^2 > 3,8$) встречался антиген B35 и B55,56(22). Положительная ассоциация с ЦМВИ была выявлена для B49(21),

B55,56(22), B35, B41, DRB1*08 и DRB1*15. Протективными свойствами обладали прежде всего антигены/аллели генов A7, A23(9), 26(10), A28, A29, A30(19), A31(19), A33(19), B7, B8, B45(12), B13, B14, B62(15), B38(16), B39(16), B47, B60(40), B61(40) и DRB1*01, DRB1*07, DRB1*09, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14 и DRB1*16.

На следующем этапе исследования оценивали изменение уровня хемокина MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) в моче пациентов с ТПХН, получающих заместительную почечную терапию в виде диализа, реципиентов аллогенной почки без признаков ЦМВИ и с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в первые два месяца после трансплантации.

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с ТПХН уровень MCP-1 в моче коррелирует с уровнями креатинина и мочевины в сыворотке крови (связь сильная, положительная, $r = 0,7$, $p < 0,001$). После трансплантации почки у стабильных пациентов с нормально функционирующим трансплантатом, без признаков отторжения и инфекций, уровень MCP-1 в моче составляет в среднем $541,5 \pm 60,4$ пг/мл и не коррелирует с уровнями мочевины и креатинина в крови. При манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки уровни MCP-1 поднимаются до $2174,7 \pm 296,3$ пг/мл при сильной отрицательной корреляции с уровнями мочевины и креатинина в сыворотке крови ($r = -0,9$, $p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на разработку и внедрение современных противовирусных препаратов и совершенствование схем иммуносупрессии, манифестация цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенной почки остается одной из основных

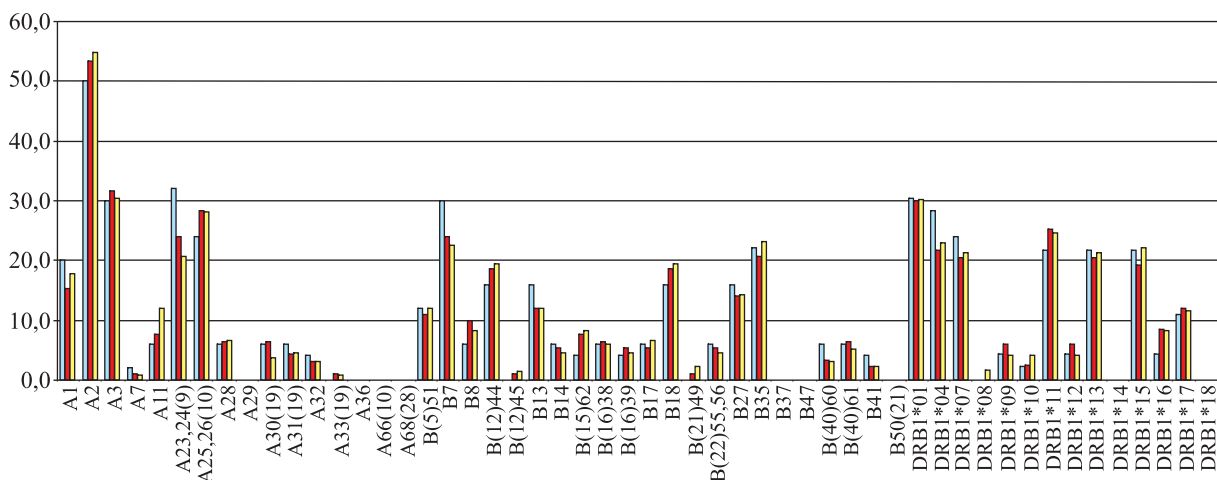


Рис. 1. Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в зависимости от численности выборки. По оси абсцисс – аллели генов HLA, по оси ординат – частота встречаемости. Голубой столбик – выборка из 25 человек, красный – выборка из 100 человек, желтый – выборка из 150 человек.

Таблица 1

Распределение аллелей генов и антигенов системы HLA (локусы А и В) у реципиентов аллопочки без ЦМВ-инфекции и с манифестацией заболевания в раннем постоперационном периоде

HLA-антигены (гены)	Частота выявления, %		χ^2	RR
	Реципиенты с манифестацией ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 29	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 107		
A1	24,1	18,2	0,51	1,432
A2	51,7	49,5	0,04	1,093
A3	31,0	26,3	0,26	1,263
A7	0,0	1,0	0,30	0,000
A11	24,1	15,2	1,27	1,782
A23(9)	0,0	3,0	0,90	0,000
A24(9)	20,7	19,2	0,03	1,098
A25(10)	17,2	16,2	0,02	1,081
A26(10)	3,4	5,1	0,13	0,671
A28	3,4	7,1	0,50	0,469
A29	0,0	0,0	0,00	0,000
A30(19)	3,4	5,1	0,13	0,671
A31(19)	6,9	10,1	0,27	0,659
A32	6,9	4,0	0,41	1,759
A33(19)	0,0	1,0	0,30	0,000
A68(28)	0,0	1,0	0,30	0,000
B(5)51	17,2	13,1	0,31	1,378
B7	17,2	21,2	0,22	0,774
B8	3,4	6,1	0,30	0,554
B(12)44	20,7	19,2	0,03	1,098
B(12)45	0,0	4,0	1,21	0,000
B13	3,4	15,2	2,81	0,200
B14	0,0	5,1	1,52	0,000
B(15)62	10,3	11,1	0,01	0,923
B(16)38	0,0	6,1	1,84	0,000
B(16)39	0,0	3,0	0,90	0,000
B17	10,3	8,1	0,15	1,313
B18	24,1	15,2	1,27	1,782
B(21)49	10,3	3,0	2,69	3,692
B(22)55,56	10,3	2,0	4,14	5,596
B27	13,8	13,1	0,01	1,058
B35	37,9	19,2	4,39	2,573
B47	0,0	1,0	0,30	0,000
B(40)60	3,4	5,1	0,13	0,671
B(40)61	0,0	6,1	1,84	0,000
B41	3,4	1,0	0,87	3,500

Примечание. χ^2 – критерий согласия, RR-критерий относительного риска; выделены статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

нерешенных проблем клинической трансплантологии. Так, в результате проведенного исследования было выявлено, что у 21,3% реципиентов, получивших почку от серонегативных по анти-ЦМВ-IgM доноров, ЦМВИ развивается в первые два месяца после операции. Учитывая важность предотвращения активации цитомегаловируса, особенно в первые месяцы после операции, многими трансплантационными центрами проводится профилактическое введение реципиентам дорогостоящих противовирусных препаратов, при этом

не лишены побочных эффектов. В связи с этим актуальным является выявление предикторов риска манифестации ЦМВИ у реципиентов. В отечественной и зарубежной литературе имеются разноречивые данные об ассоциации генов HLA-системы с ЦМВИ, что, по-видимому, связано с этническими особенностями обследованного контингента. Нами среди больных с ТПХН, проживающих в Самарской области, выявлены аллели генов HLA, связанные с высоким риском активации цитомегаловируса в раннем постоперационном периоде.

Таблица 2

Распределение генов и антигенов системы HLA (локуса DR) у реципиентов аллопочки без ЦМВ-инфекции и с манифестацией заболевания в раннем постоперационном периоде

HLA-антигены (гены)	Частота выявления, %		χ^2	RR
	Реципиенты с манифестацией ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 29	Реципиенты без ЦМВ-инфекции в постоперационном периоде, n = 107		
DRB1*01	22,2	30,0	0,62	0,667
DRB1*04	25,9	24,4	0,02	1,082
DRB1*07	11,1	25,6	2,51	0,364
DRB1*08	7,4	1,1	3,30	7,120
DRB1*09	0,0	4,4	1,24	0,000
DRB1*10	3,7	3,3	0,01	1,115
DRB1*11	29,6	30,0	0,00	0,982
DRB1*12	0,0	4,4	1,24	0,000
DRB1*13	14,8	24,4	1,11	0,538
DRB1*14	0,0	0,0	0,00	0,000
DRB1*15	37,0	20,0	3,31	2,353
DRB1*16	0,0	7,8	2,23	0,000
DRB1*17	11,1	7,8	0,30	1,482

Примечание. χ^2 – критерий согласия, RR – критерий относительного риска; выделены статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

Это прежде всего антигены/аллели генов В35 и В55,56(22). Положительная ассоциация с ЦМВИ была выявлена для В49(21), В55,56(22), В35, В41, DRB1*08 и DRB1*15. Носители указанных генов должны включаться в группу риска и получать профилактическую антивирусную терапию. Протективными свойствами обладают антигены /аллели генов А26(10), В14, В38(16), В61(40) и DRB1*16. Для современной диагностики ЦМВИ необходимо учитывать не только серологические маркеры данной инфекции, но и изменение уровней в моче хемокина MCP-1 с учетом изменения содержания креатинина в крови. Необходимо отметить, что в последнее время MCP-1 рассматривается как биологический маркер отторжения аллогенной почки [11], однако в данном исследовании было выявлено статистически значимое повышение уровней хемокина у пациентов без признаков отторжения. Это свидетельствует о необходимости комплексной оценки клинко-иммунологического статуса реципиента с учетом характерных изменений клинко-лабораторных показателей для прогнозирования и своевременной дифференциальной диагностики посттрансплантационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изменений клинко-иммунологического статуса реципиентов аллогенной почки показал, что иммунологическим маркером высокого риска манифестации ЦМВ-инфекции у реципиентов почки в раннем постоперационном периоде является носительство аллелей генов В35 и В55,56(22), В49(21), В41, DRB1*08 и DRB1*15.

Данным пациентам, особенно при повышении уровней MCP-1 в моче без увеличения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, рекомендуется проводить профилактическую противовирусную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М., Тверь: Триада, 2010: 10–80.
2. Kosmadakis G., Daikos G.L., Pavlopoulou I.D., Goubou A., Kostakis A., Tzanatou-Exarchou H., Boletis J.N. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013, May; 45 (4): 1579–1583.
3. Bestard O., Lucia M., Crespo E., Van Liempt B., Palacio D., Melilli E., Torras J., Llaudó I., Cerezo G., Taco O., Gil-Vernet S., Grinyó J.M., Cruzado J.M. Pre-transplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection For CMV Infection After Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013 May 24. doi: 10.1111/ajt.12256. [Epub ahead of print].
4. San-Juan R., De Dios B., García-Reyne A., Fernández-Ruiz M., Lumbreras C., López-Medrano F., Morales J.M., Hernando S., Folgueira D., Jiménez C., Aguado J.M. Limited impact of cytomegalovirus infection in the long-term outcome of renal and liver transplant. *J. Clin. Virol.* 2013 Apr.; 56 (4): 316–322.
5. Courivaud C., Bamoulid J., Chalopin J.M., Gaiffe E., Tiberghien P., Saas P., Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2013 May 15; 207 (10): 1569–1575.
6. Ardalan M. Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Nephrourol Mon.* 2012 Spring; 4 (2): 431–436.

7. Crough T., Rajiv Khanna. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical microbiology reviews*, Jan. 2009: 76–98.
8. Cruz D.N., Sachin S. Soni, Polanco N., Bobek I., Corradi V., Massimo de Cal, Ronco C. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *J. Nephrol.* 2010; 23 (04): 453–458.
9. Betjes M.G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 May; 9 (5): 255–265.
10. Zaretskaya Y.M., Khamaganova E.G., Gubarev M.I. Immunology and Immunogenetics person. Moscow–Tver: Triad, 2002: 81–83 (in rus).
11. De Serres S.A., Mfarrej B.G., Grafals M., Riella L.V., Magee C.N., Yeung M.Y., Dyer C., Ahmad U., Chandraker A., Najafian N. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Jun; 7 (6): 1018–1025.
4. San-Juan R., De Dios B., García-Reyne A., Fernández-Ruiz M., Lumbreras C., López-Medrano F., Morales J.M., Hernando S., Folgueira D., Jiménez C., Aguado J.M. Limited impact of cytomegalovirus infection in the long-term outcome of renal and liver transplant. *J. Clin. Virol.* 2013 Apr.; 56 (4): 316–322.
5. Courivaud C., Bamoulid J., Chalopin J.M., Gaijfe E., Tiberghien P., Saas P., Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2013 May 15; 207 (10): 1569–1575.
6. Ardalán M. Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients. *Nephrourol. Mon.* 2012 Spring; 4 (2): 431–436.
7. Crough T., Rajiv Khanna. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical microbiology reviews*, Jan. 2009: 76–98.
8. Cruz D.N., Sachin S. Soni, Polanco N., Bobek I., Corradi V., Massimo de Cal, Ronco C. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters. *J. Nephrol.* 2010; 23 (04): 453–458.
9. Betjes M.G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013 May; 9 (5): 255–265.
10. Zaretskaya Y.M., Khamaganova E.G., Gubarev M.I. Immunology and Immunogenetics person. Moscow–Tver: Triad, 2002: 81–83 (in rus).
11. De Serres S.A., Mfarrej B.G., Grafals M., Riella L.V., Magee C.N., Yeung M.Y., Dyer C., Ahmad U., Chandraker A., Najafian N. Derivation and validation of a cytokine-based assay to screen for acute rejection in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Jun; 7 (6): 1018–1025.

REFERENCES

1. Infection in Transplantation / Ed. S.V. Gautier. Moscow–Tver: Triad, 2010; 10–80 (in rus).
2. Kosmadakis G., Daikos G.L., Pavlopoulou I.D., Gobou A., Kostakis A., Tzanatou-Exarchou H., Boletis J.N. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc.* 2013, May; 45 (4): 1579–1583.
3. Bestard O., Lucia M., Crespo E., Van Liempt B., Palacio D., Melilli E., Torras J., Llaudó I., Cerezo G., Taco O., Gil-Vernet S., Grinyó J.M., Cruzado J.M. Pre-transplant Immediately Early-1-Specific T Cell Responses Provide Protection For CMV Infection After Kidney Transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013 May 24. doi: 10.1111/ajt.12256. [Epub ahead of print].

СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Хубутия М.Ш.¹, Пинчук А.В.², Шмарина Н.В.², Дмитриев И.В.², Сторожев Р.В.², Коков Л.С.³, Муслимов Р.Ш.⁴, Богницкая Т.В.⁵, Пархоменко М.В.³, Гришина Е.А.⁵

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы» (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

² Отделение трансплантации почки и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. А.В. Пинчук) того же института

³ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. – член-корр. РАМН, проф. Л.С. Коков) того же института

⁴ Отделение компьютерной и магниторезонансной томографии (зав. – д. м. н. Ф.А. Шарифуллин) того же института

⁵ Отделение ультразвуковых методов исследований и мини-инвазивных методов лечения с использованием ультразвука (зав. – проф., д. м. н. Е.Ю. Трофимова) того же института

Цель: определение частоты и причин сосудистых осложнений после трансплантации почки; оценка эффективности их профилактики. **Материалы и методы.** С марта 2007 г. по январь 2013 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было выполнено 429 трансплантаций почки 421 пациенту: 230 мужчинам (54,6%) и 191 женщине (45,4%); средний возраст пациентов составил $43,07 \pm 11,62$ года. Для оценки состояния и функции почечного трансплантата применялись клиничко-лабораторные методы: ультразвуковое и доплероскопическое исследование ПАТ – ежедневно, динамическая нефросцинтиграфия – еженедельно. КТ с в/в усилением проводилась при дисфункции трансплантата и подозрении на сосудистые осложнения. Ежедневно проводился анализ биохимических и клинических показателей крови, мочи. **Результаты.** Из сосудистых осложнений в нашей клинической практике наиболее часто встречались тромбозы микроциркуляторного русла ПАТ в результате развития острого гуморального или смешанного отторжения, резистентного к проводимой терапии (2,1% случаев; $n = 9$); в 4 случаях острое отторжение привело к разрыву трансплантата и экстренной трансплантатэктомии; тромбоз магистральной артерии ПАТ наблюдался в одном случае (0,23%); выявлено два случая (0,46%) развития стеноза почечной артерии; в двух случаях (0,46%) наблюдался венозный тромбоз ПАТ. **Заключение.** Суммарная частота всех сосудистых осложнений, включая тромбозы, возникшие в результате отторжения, в нашем стационаре составила 3,49%, что сопоставимо с данными мировой литературы. Частота тромбозов магистральных сосудов ПАТ составляет менее 1%, что свидетельствует об адекватной профилактической антикоагулянтной терапии. Для ранней диагностики осложнений реципиенту показано ежедневное выполнение УЗДГ ПАТ, а при подозрении на развитие сосудистых осложнений – скорейшее проведение динамической нефросцинтиграфии, компьютерной томографии ПАТ с в/в контрастным усилением и/или ангиографии нефротрансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, сосудистые осложнения, тромбозы.

VASCULAR COMPLICATIONS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Khubutia M.Sh.¹, Pinchuk A.V.², Shmarina N.V.², Dmitriev I.V.², Storozhev R.V.², Kokov L.S.², Muslimov R.Sh.⁴, Bognitckaya T.V.⁵, Parkhomenko M.V.³, Grishina E.A.⁵

¹ State-financed health institution Scientific Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow City Health care Department (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutia), Moscow, Russian Federation

² Department of kidney and pancreas transplantation (Head – cand. of med. sci. A.V. Pinchuk) at the same institute

³ Interventional radiology department (Head – corresponding member of RAMSci, prof. L.S. Kokov) at the same institute

⁴ Department of computed tomography and magnetic resonance imaging (Head – doct. of med. sci. F.A. Sharifullin) at the same institute

⁵ Department of ultrasound diagnostics and mini-invasive treatment methods (Head – prof., doct. of med. sci. E.U. Trofimova) at the same institute

Aim: evaluation of the incidence and the pattern of vessel complications, efficacy of the prophylactic anticoagulation therapy after kidney transplantation. **Materials and methods.** From March 2007 till January 2013 421 patients: 230 men (54,6%) and 191 women (45,4%); mean age $43,07 \pm 11,62$ undergone 429 kidney transplantations in the department of pancreas and kidney transplantation of the Scientific-Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky. In order to evaluate the condition and the function of the kidney transplant ultrasound investigation (daily) and acquisition (weekly) were used. In cases of kidney dysfunction and assumption of vessel complications we used computerized tomography. Besides, we used daily analysis of biochemical and clinical parameters of blood and urine. **Results.** The most common vessel complication was the thrombosis of the microvasculature of the kidney transplant due to acute humoral and combined rejection resistant to antirejection therapy ($n = 9; 2,1\%$); in 4 cases there was a breakage of the transplant due to the acute rejection and the urgent transplantectomy in an effort to save the patient; thrombosis of the transplant artery occurred in 1 case (0,23%); we observed 2 cases (0,46%) of the artery stenosis and 2 cases (0,46%) of venous thrombosis. **Conclusion.** Summary frequency of vessel complications in our clinic, including thrombosis due to rejection, was 3,49%. It fully corresponds with data obtained from the global medical community. The incidence of great vessel thrombosis was less than 1% which indicates the adequate prophylactic anticoagulation therapy. For the benefit of early diagnosis of complications Doppler sonography is needed. In case of assumption of vessel complications urgent acquisition, computerized tomography and/or angiography are to be held.

Key words: kidney transplantation, vessel complications, thrombosis.

В настоящее время сосудистые осложнения после трансплантации почки встречаются сравнительно редко. Тем не менее в клинической практике они являются весьма серьезной проблемой, поскольку при поздней диагностике и отсутствии своевременного лечения приводят к развитию быстро прогрессирующей дисфункции и скорейшей утрате почечного аллотрансплантата (ПАТ).

Среди сосудистых осложнений выделяют тромбозы и стенозы артерий ПАТ, а также окклюзионные и неокклюзионные венозные тромбозы.

Как артериальные, так и венозные тромбозы в большинстве случаев возникают в первую неделю после трансплантации, хотя могут проявляться и в более отдаленные сроки [17]. Частота развития подобных осложнений колеблется от 0,5 до 8% [1], составляя в среднем около 2% [9, 12, 17]. Сосудистые тромбозы, развивающиеся в раннем посттрансплантационном периоде, чаще всего имеют многофакторную этиологию. Они возникают на фоне капиллярного стаза крови, эндотелиальных изменений в артериолах, активации прокоагулянтных фак-

Хубутия Могели Шалвович – член-корр. РАМН, профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ Москвы», Москва, Российская Федерация. *Пинчук Алексей Валериевич* – к. м. н., заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы того же института. *Шмарина Нонна Валерьевна* – к. м. н., старший научный сотрудник того же отделения. *Дмитриев Илья Викторович* – врач-хирург того же отделения. *Сторожев Роман Васильевич* – заведующий операционным блоком (для трансплантации органов) того же института. *Кокос Леонид Сергеевич* – член-корр. РАМН, профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения того же института. *Пархоменко Мстислав Васильевич* – заведующий кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения того же отделения. *Муслимов Рустам Шахисмаилович* – к. м. н., в. н. с. отделения компьютерной и магниторезонансной томографии (зав. – д. м. н. Ф.А. Шарифуллин) того же института. *Богницкая Татьяна Валерьевна* – научный сотрудник отделения ультразвуковых методов исследований и мини-инвазивных методов лечения с использованием ультразвука (зав. – проф., д. м. н. Е.Ю. Трофимова) того же института. *Гришина Екатерина Александровна* – врач того же отделения.

Для корреспонденции: Шмарина Нонна Валерьевна. Адрес: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская площадь, дом 3.

Телефон 8 (495) 625-05-49. E-mail: nonna_shm@mail.ru

Khubutia Mogely Shalvovich – corresponding member of RAMSci, professor, head of State-financed health institution Scientific Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow City Health, Moscow, Russian Federation. *Pinchuk Aleksey Valer'evich* – cand. of med. sci., head of the department of pancreas and kidney transplantation at the same institute. *Shmarina Nonna Valer'evna* – cand. of med. sci., senior research fellow at the same department. *Dmitriev Ilya Viktorovich* – a surgeon at the same department. *Storozhev Roman Vasil'evich* – head of the surgery block (organ transplantation) at the same institute. *Kokov Leonid Sergeevich* – corresponding member of RAMSci, professor, head of Interventional radiology department at the same institute. *Parkhomenko Mstislav Vasil'evich* – doctor at the same Department. *Muslimov Rustam Shakhismailovich* – cand. of med. sci., leading research fellow Department of computed tomography and magnetic resonance imaging (head – doct. of med. sci. F.A. Sharifullin) at the same institute. *Bognitskaya Tatiana Valer'evna* – research fellow of the Department of ultrasound diagnostics and mini-invasive treatment methods (head – prof., doct. of med. sci. E.U. Trofimova) at the same institute. *Grishina Ekaterina Alekseevna* – doctor at the same Department.

For correspondence: Shmarina Nonna Valer'evna. Address: 129090, 3, Big Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia.

Tel. 8 (495) 625-05-49. E-mail: nonna_shm@mail.ru

торов. Немаловажную роль играют и возможные погрешности хирургической техники. Такие грубые технические ошибки, как недиагностированный надрыв интимы почечной артерии при чрезмерной тракции почки в ходе эксплантации, случайный захват в шов противоположной «губы» сосудистого анастомоза или его резкое сужение, неминуемо приведут к развитию тромбоза в ближайшем послеоперационном периоде. Факторами хирургического риска являются также чрезмерная длина сосудов ПАТ, его неправильное расположение в забрюшинном пространстве, а также экстраренальная компрессия сосудистой ножки трансплантата, например, гематомой. Нестабильность гемодинамики у реципиента на фоне гипотензии, гиповолемии, сердечной недостаточности, особенно при высоком уровне гемоглобина, также является провоцирующим фактором. Длительное неконтролируемое применение эритропоэтинов для лечения нефрогенной анемии у пациентов с терминальной ХПН повышает риск развития тромботических осложнений [8, 14, 16]. Необходимо отметить и предрасположенность к развитию тромбозов у пациентов с высоким уровнем тромбоцитов и антикардиолипидных антител. Интересно, что наследование мутации фактора V Лейдена (FVL) или протромбина G20210A может повышать риск тромбообразования, особенно в венозном русле. Если подобные мутации выявлены у реципиента ПАТ, то вероятность развития серьезного тромботического осложнения возрастает до 40% [14, 19]. Доказано, что мутация FVL или наличие протромбина G20210A снижают выживаемость нефротрансплантата, вероятно, за счет значительного увеличения частоты микрососудистых тромбозов и сосудистого отторжения [11].

Тромбозы могут быть и следствием тяжелого острого отторжения, преимущественно сосудистого типа, резистентного к терапии кортикостероидами и антилимфоцитарными антителами; в этом случае тромбоз развивается, в первую очередь, в сосудах мелкого калибра, лишь позже распространяясь в магистральные сосуды нефротрансплантата [14].

Известно, что реципиенты, получавшие до трансплантации лечение перитонеальным диализом, более склонны к развитию тромботических осложнений, чем пациенты, находившиеся на гемодиализе. Имеются также данные, что частота тромбозов возрастает на фоне высокой базальной концентрации циклоспорина – свыше 300 нг/дл [3, 6].

Тромбозы сосудов ПАТ обычно развиваются в ранние сроки после операции и клинически проявляются резким прекращением моче- и азотовыделительной функций почки. Особенно демонстративна клиническая картина, сопровождающая тромбоз магистральной вены трансплантата: отмечается значительное увеличение размеров и плотности

ПАТ, появление его болезненности, нарастание макрогематурии на фоне быстро снижающегося диуреза [1, 2]. При наличии дренажа в ложе трансплантата весьма характерным признаком является появление насыщенного геморрагического окрашивания отделяемого. Тромбоз же артерии трансплантата, как правило, протекает безболезненно и клинически проявляется лишь отсутствием или внезапным прекращением мочеотделения.

Своевременная диагностика подобных осложнений при немедленной начальной функции почечного трансплантата относительно проста. Так, при развитии тревожной клинической симптоматики немедленное проведение обязательного в таких случаях доплерографического исследования ПАТ выявляет отсутствие или резкое снижение органного кровотока при артериальной окклюзии, или характерный реверсивный диастолический кровоток на фоне значительного увеличения размеров и отека паренхимы ПАТ при венозном тромбозе. Напротив, при отсроченной начальной функции трансплантата вовремя распознать развивающийся тромбоз или окклюзию нередко бывает затруднительно из-за скудности клинической картины и, соответственно, промедления с выполнением инструментального обследования. Кроме доплерографии при отсроченной функции ПАТ рекомендуется проводить радиоизотопное исследование и/или ангиографию, чтобы подтвердить или опровергнуть наличие кровотока в трансплантате. Тромбоз основной почечной артерии практически всегда приводит к утрате ПАТ. При тромбозе одной из нескольких магистральных артерий прогноз зависит от площади ишемизированной почечной паренхимы и локализации тромбированной артерии. Так, при сохраненной проходимости основной почечной артерии и тромбозе верхнеполюсной, с малой площадью инфаркта почки, в дальнейшем возможно адекватное функционирование ПАТ. Но тромбоз нижнеполюсной артерии, принимающей участие в кровоснабжении лоханочно-мочеточникового сегмента, чреват развитием тотального некроза мочеточника и, соответственно, необходимостью трансплантатэктомии [2, 3].

Ранний венозный тромбоз ПАТ также часто заканчивается утратой трансплантата. В литературе имеются описания редких случаев сохранения органа при ранней диагностике осложнения и своевременном проведении тромбэктомии на фоне системного тромболизиса [14]. Также имеются сведения, что при тромбозе вены ПАТ в отдаленные сроки после трансплантации, развившемся в результате распространенного восходящего тромбоза глубоких вен нижних конечностей, возможно эффективное проведение системного тромболизиса с восстановлением проходимости сосудистого русла и функции нефротрансплантата [1].

Артериальный стеноз ПАТ развивается в 2–12% [1, 3, 4], а по некоторым данным – до 23% случаев [9, 14], и чаще – в отсроченном периоде, от 3 месяцев до 2 лет после трансплантации [10, 14]. В большинстве случаев это осложнение диагностируется в течение первых 6 месяцев [18]. Причиной стеноза почечной артерии могут быть технические погрешности при формировании артериального анастомоза, особенно при множественных почечных артериях небольшого диаметра, и при наложении анастомоза по типу «конец в конец» между несоответствующими по диаметру сосудами [15]. Немаловажно заранее продумывать укладку почечного трансплантата в забрюшинном пространстве и с учетом этого выбирать подходящие точки для наложения сосудистых анастомозов, поскольку при избыточной длине почечной артерии возможен ее гемодинамически значимый перегиб или же перегиб (twisting / kinking), а также компрессия магистральной почечной вены извне, особенно при множественных почечных артериях [14].

К артериальному стенозу может приводить и воспалительная реакция на шовный материал в области анастомоза с прогрессирующим развитием фиброза; выраженная атеросклеротическая дегенерация донорской артерии; прогрессирующий мультифокальный атеросклероз магистральных сосудов реципиента [1]. Вопрос о влиянии отторжения артерии трансплантата на формирование стеноза остается дискуссионным.

Клинически стеноз почечной артерии проявляется стойким повышением системного артериального давления злокачественного характера, рефрактерным даже к массивной гипотензивной терапии; кроме того, аускультативно в проекции артериального анастомоза во многих случаях удается выслушать дующий систолический шум. При функционально значимых стенозах у реципиента развивается дисфункция ПАТ, проявляющаяся снижением суточного диуреза и прогрессивно нарастающей азотемией. Рутинным и неинвазивным методом обследования, позволяющим заподозрить артериальный стеноз и определить показания к углубленному обследованию, является скрининговое доплерографическое исследование трансплантата опытным специалистом. Оптимальными методами детальной диагностики степени, локализации и протяженности артериальных стенозов являются компьютерная томография трансплантата с внутривенным контрастным усилением, и ангиография. Методом выбора в лечении стенозов является чрескожная внутрисосудистая баллонная ангиопластика с возможным стентированием участка стеноза. Учитывая инвазивный характер ангиографии и определенную нефротоксичность используемых контрастных веществ, при неясном диагнозе предпочтительнее начинать об-

следование с компьютерной томографии. С другой стороны, когда диагноз стеноза артерии трансплантата не вызывает сомнений, имеет смысл немедленно выполнить ангиографию, одновременно и с диагностической, и с лечебной целями. Частота рецидивов стеноза почечной артерии отмечается, по данным разных авторов, в 10–60% случаев [5, 18]. При неэффективности эндоваскулярных хирургических методов показано реконструктивное хирургическое вмешательство. Однако есть данные, что в 20–30% случаев попытки такого вмешательства приводят к потере трансплантата из-за технической сложности операции и отсутствия контрлатерального кровообращения почки [1, 7, 13].

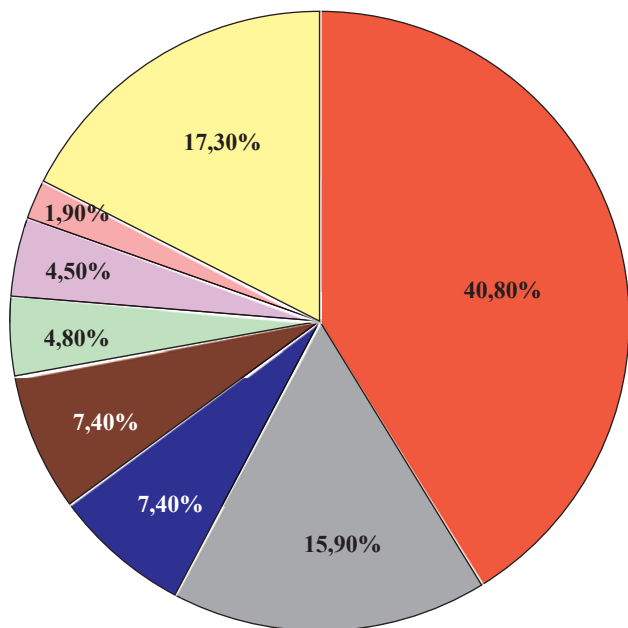
Цель работы: определить частоту и причины сосудистых осложнений после трансплантации почки и оценить эффективность их профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2007 г. по январь 2013 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского было выполнено 429 трансплантаций почки 421 пациенту. Возраст больных колебался от 18 до 72 лет, в среднем составив $43,07 \pm 11,62$. Реципиентами ПАТ были мужчины – 54,6% ($n = 230$) и женщины – 45,4% ($n = 191$). Хронический гломерулонефрит превалировал в нозологиях, приведших к терминальной ХПН (рис. 1).

Техника операции трансплантации почки была стандартной. Наиболее часто выполнялась трансплантация почки в забрюшинное пространство правой подвздошной области. При необходимости проводилась реконструктивная пластика артерий трансплантата, удлиняющая пластика почечной вены. Наложение сосудистых анастомозов между сосудами донорского органа и подвздошными сосудами реципиента проводилось преимущественно по типу «конец в бок». При использовании внутренней подвздошной артерии анастомоз накладывался по типу «конец в конец». Анастомоз донорского мочеточника с мочевым пузырем реципиента проводился по антирефлюксной методике; в единичных случаях был сформирован прямой неоуретероцистоанастомоз.

Все реципиенты ПАТ получали иммуносупрессивную терапию. В большинстве случаев придерживались стандартной трехкомпонентной схемы: 1) ингибиторы кальциневрина (неорал, програф, адваграф); 2) микофенолаты (майфортик, селлсепт); 3) кортикостероиды. В качестве индукции в 89,3% использовали химерные моноклональные антитела к антигену CD25. При развитии острого отторжения у реципиента ПАТ лечение начиналось с пульс-терапии метилпреднизолоном, при отсутствии эффекта от первого введения назначался АТГАМ на 14–21-й день и/или процедуры плазмафереза.



- Хронический гломерулонефрит
- Сахарный диабет
- Поликистоз почек
- Хронический пиелонефрит
- Системные заболевания
- Врожденные аномалии мочевой системы
- Гипертоническая болезнь
- Другие

Рис. 1. Структура заболеваний, приведших к ХПН

Для оценки состояния и функции почечного трансплантата применялись клиничко-лабораторные методы: ультразвуковое и доплероскопическое исследование ПАТ – ежедневно, динамическая нефросцинтиграфия – еженедельно. Для верификации причины отсроченной функции трансплантата (острое отторжение, ишемически-реперфузионное повреждение) выполнялась биопсия нефротрансплантата с последующей световой микроскопией и иммуногистохимическим исследованием. КТ с в/в усилением проводилась при дисфункции трансплантата и подозрении на сосудистые осложнения. Ежедневно проводился анализ биохимических и клинических показателей крови, мочи. Систематически контролировались показатели свертывающей системы крови, при развитии гиперкоагуляции назначались антикоагулянты прямого (гепарин, фраксин, фраксипарин) и непрямого действия (варфарин). Реципиентам старше 40 лет с профилактической целью назначались антиагреганты (плавикс, тромбоасс) – под контролем коагулограммы. С первых суток в стандартную терапию входил эуфиллин, при тяжелом ишемическом повреждении ПАТ использовался вазaproстан, трентал.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех сосудистых осложнений в нашей клинической практике наиболее часто встречались тромбозы сосудов мелкого калибра внутри почечного трансплантата вследствие развития острого гуморального или смешанного отторжения, резистентного к проводимой терапии. Это осложнение отмечалось в 2,1% случаев (n = 9). В 4 случаях острое отторжение привело к разрыву трансплантата в течение 2–3 суток и экстренной трансплантатэктомии. В остальных 5 случаях проводилось длительное лечение отторжения с использованием поликлональных антител, стероидов, процедур плазмафереза. Однако отсутствие функции ПАТ и результаты биопсии, подтверждавшие неэффективность терапии, определили показания к проведению нефротрансплантатэктомии и в этих случаях. Лишь одному реципиенту удалось выполнить одномоментную замену ретрансплантацией.

Пример № 1

Больному Б., 35 лет, с диагнозом «ВАРМС, ХБП 5-й ст.» была выполнена повторная трансплантация почки слева (первая ТП в 1997 г., ПАТ функционировал в течение 10 лет). Начальная функция нефротрансплантата – отсроченная, в связи с чем на 4-е н/о сутки была выполнена биопсия, заключение: гуморальное отторжение 3-й ст. по Banff. Ретроспективная оценка интраоперационной 1-часовой биопсии: картина развития гуморального отторжения почечного аллотрансплантата. Проведенная противокризисовая терапия (АТГАМ – 16 введений, плазмаферез – 2 процедуры) – без клинического эффекта. По данным динамического доплеровского исследования ПАТ сохранялся обедненный шунтовой органной кровотоки, по заключению ДНСГ – резкое нарушение перфузии и секреторно-экскреторной функции, нефункционирующий ПАТ. Учитывая неблагоприятный прогноз и наличие подходящего почечного трансплантата, пациенту была проведена замена ретрансплантации почки. Отмечена немедленная начальная функция ПАТ, нормализация азотистых шлаков на 2-е сутки.

Тромбоз магистральной артерии ПАТ в нашей клинике наблюдался в одном случае (0,23%). У пациента тромбоз возник в крупной верхнеполюсной артерии трансплантата, что повлекло за собой инфаркт верхней трети почки и утрату трансплантата. В ходе нефротрансплантатэктомии в верхнеполюсной артерии, на 3 мм дистальнее анастомоза, визуализировался тромб, доходящий до ворот почки. Можно предположить, что тромбообразование было вызвано дефектом интимы сосуда, возникшим при эксплантации органа у донора на фоне имеющейся у реципиента коагулопатии (рис. 2).

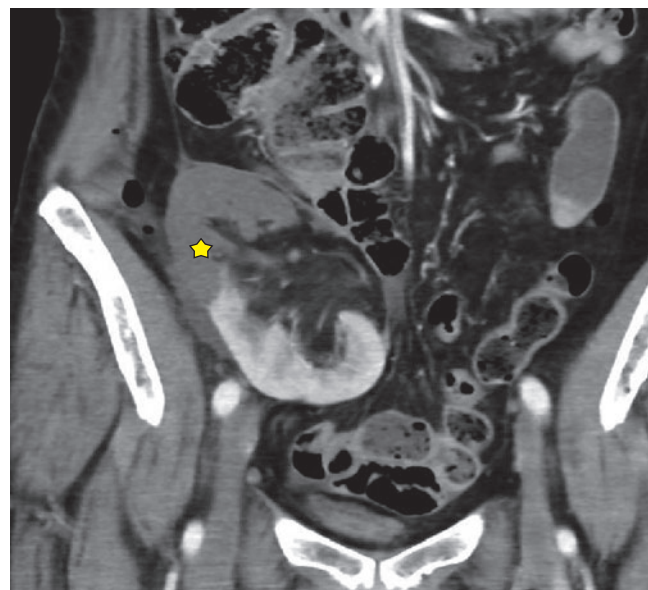
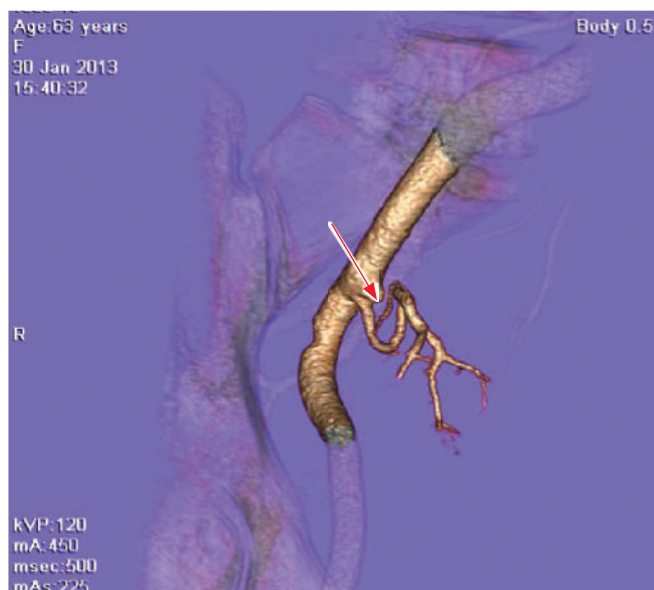


Рис. 2. МСКТ-ангиография (MPR-, VRT-реконструкции). Определяется окклюзия одной из артерий почечного трансплантата (стрелка) с формированием обширного участка гипоперфузии (инфаркта) почки (звездочки)

Пример № 2

Пациентке Л., 63 года, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, ХБП 5-й ст.» была выполнена трансплантация левой почки (2 артерии, 1 вена) справа. Отсроченная начальная функция ПАТ, по УЗИ отмечался обедненный кровоток, проводилась ЗПТ гемодиализом. На 8-е п/о сутки по данным УЗИ выявлены признаки тромбоза верхнеполюсной артерии трансплантата, что подтвердилось данными ДНСГ и КТ.

Учитывая значительный объем ишемии трансплантата, нарушение кровоснабжения лоханочно-мочеточникового сегмента, прогноз восстановления функции ПАТ представлялся крайне сомнительным, и на 13-е п/о сутки была выполнена заменная ретрансплантация (нефротрансплантэктомия с одномоментной трансплантацией с этой же стороны). Отмечалась отсроченная функция ПАТ. Восстановление диуреза на 5-е сутки после ретрансплантации, нормализация азотемии на 10-е сутки. В дальнейшем – гладкое течение п/о периода, уровень креатинина на момент выписки – 141 мкмоль/л.

За исследуемый период было выявлено два случая (0,46%) развития стеноза почечной артерии. Осложнение было диагностировано в сроки от 2 месяцев до 2 лет с момента операции, что соответствует литературным данным. В обоих случаях были выполнены успешные эндоваскулярные вмешательства с восстановлением функции органов. В дальнейшем у одного из реципиентов отмечено развитие рестеноза почечной артерии, что потребовало проведения повторной баллонной ангиопластики.

Пример № 3

Пациенту Л., 43 года, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, ХБП 4–5-й ст.» была выполнена трансплантация левой почки (2 артерии на общей площадке, 1 вена) справа. Немедленная начальная функция ПАТ. На 5-е п/о сутки развилось острое отторжение, проведена комплексная терапия поликлональными антителами (АТГАМ № 12) в сочетании с процедурами плазмафереза (№ 4). Нормализация азотемии на 8-е сутки, уровень креатинина на момент выписки из стационара – 140 мкмоль/л. Амбулаторно в плановом порядке получал тромбо-Асс 100 мг/сут. Повторная госпитализация через 2 месяца в связи с повышением уровня креатинина, снижением диуреза. С целью дифференциальной диагностики выполнена биопсия ПАТ – данных за острое отторжение не получено. На КТ ПАТ выявлен стеноз основной артерии трансплантата более чем на 75%.

Выполнено стентирование почечной артерии трансплантата. Явления дисфункции были купированы, больной выписан. Однако через 4 месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию, больной был вновь госпитализирован с явлениями дисфункции. При доплерографии был заподозрен, а при ангиографии подтвержден рестеноз в ранее имплантированном стенте (более 80%). Выполнена баллонная ангиопластика области рестеноза, функция ПАТ восстановлена и в настоящее время остается удовлетворительной.

В двух случаях (0,46%) наблюдался венозный тромбоз ПАТ. В обоих наблюдениях осложнение было диагностировано на 3-и послеоперационные сутки, привело к утрате функции трансплантата и транс-

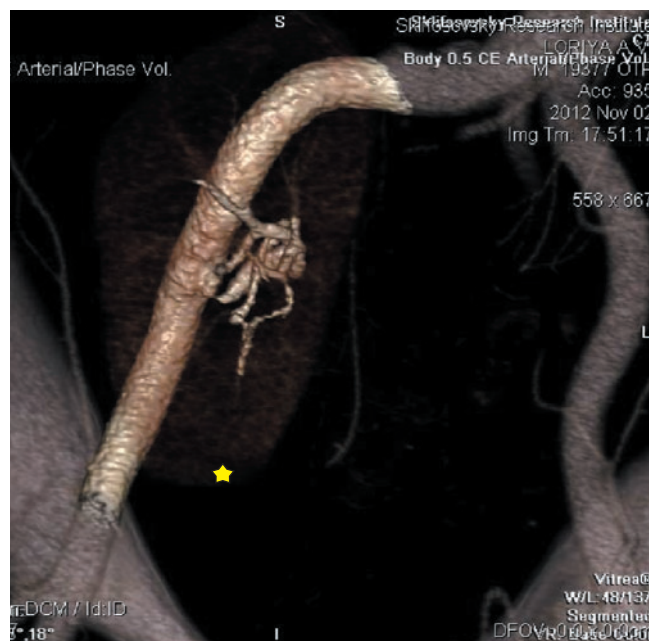
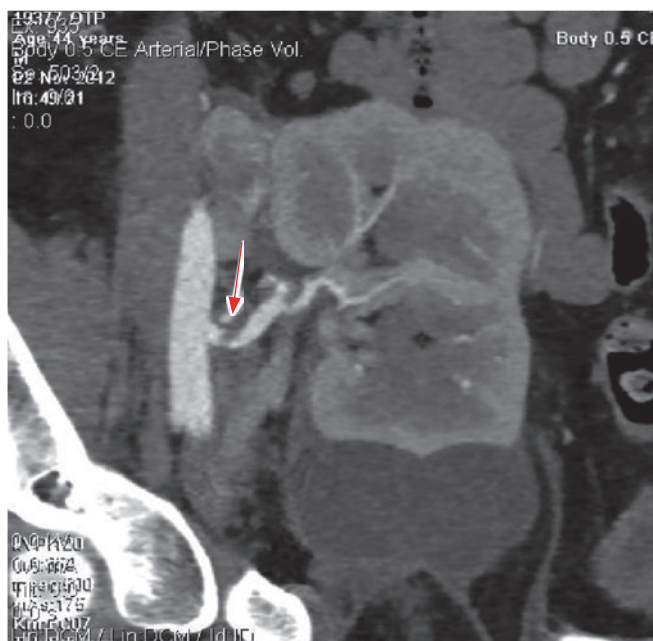


Рис. 3. МСКТ-ангиография (MPR-, VRT-реконструкции). Определяется резкий стеноз в устье артерии почечного трансплантата (стрелка). У нижнего полюса ПАТ определяется жидкостное скопление – лимфоцеле (звездочка)

плантатэктомии. Однако у одного реципиента удалось выполнить заменную ретрансплантацию ПАТ.

Пример № 4

Пациенту С., 29 лет, с диагнозом «хронический гломерулонефрит, ХБП 5-й ст.» была выполнена трансплантация правой почки (1 артерия, 1 вена) слева. Отсроченная начальная функция трансплантата. На 3-и п/о сутки отмечено резкое нарушение кровоснабжения ПАТ, критическое обеднение органного кровотока, по данным ДНСГ и экстренной КТ с в/в усилением – практическое отсутствие органной перфузии, картина нефункционирующего трансплантата. В связи с неблагоприятным прогнозом и наличием подходящего ПАТ была выполнена заменная ретрансплантация почки. При трансплантатэктомии выполнена тромбэктомия из почечной вены, удален несвежий тромб до 7 см длиной, кровоток в подвздошной вене полностью восстановлен в обоих направлениях, после чего произведена ретрансплантация. П/о период протекал без особенностей, пациент выписан с уровнем сывороточного креатининам 100 мкмоль/л.

В обоих случаях венозный тромбоз был, вероятнее всего, связан с техническими погрешностями. Важным моментом операции является правильное расположение ПАТ в забрюшинном ложе. Компрессия почечной вены извне (артерией, паренхимой трансплантата, гематомой, прилежащими тканями) может привести к такому серьезному осложнению, как венозный тромбоз. Диагностика неокклюзионного тромбоза в первые сутки затруднена у паци-

ентов с выраженным ишемическим повреждением ПАТ и его отсроченной функцией, поскольку изначально имеется обедненный органный кровоток. И лишь при развитии полной окклюзии почечной вены появляются характерные клинические признаки: болезненность в проекции ПАТ и передней поверхности бедра на стороне оперативного вмешательства, появление реверсивного кровотока, увеличение ПАТ в размерах. Поэтому при выраженном ожирении, пневматизации кишечника, сомнениях в достоверности доплерографического исследования и имеющейся дисфункции ПАТ мы рекомендуем выполнять ДНСГ, а при подозрении на развитие тромбоза – КТ с внутривенным контрастированием. При немедленной начальной функции ПАТ заподозрить тромбоз значительно легче, поскольку клинические и лабораторные признаки неблагополучия очевидны: резкое снижение диуреза, вплоть до анурии, рост азотистых шлаков, резкое обеднение кровотока и увеличение ПАТ. Так, в отсроченном периоде (через 2 месяца после АТП) у пациентки с коагулопатией на фоне появления начальных признаков дисфункции был выявлен неокклюзионный тромбоз (0,23%) почечной вены. Своевременное усиление антикоагулянтной терапии привело к реканализации венозного просвета и восстановлению функции трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что многие трансплантационные центры в протокол лечения включают низкомолекулярные гепарины в первые 5 суток после операции.

Данные Оксфордского трансплантационного центра свидетельствуют о снижении частоты венозных тромбозов с 5,6 до 1,2% на фоне приема аспирина после трансплантации почки [17]. В нашем учреждении для профилактики сосудистых осложнений также проводится постоянное совершенствование хирургической техники, использование антикоагулянтной терапии в ранние сроки после трансплантации с учетом показателей коагулограммы и характера основного заболевания пациента, а также профилактическое назначение антиагрегантов в отдаленном посттрансплантационном периоде. Суммарная частота всех сосудистых осложнений, включая тромбозы, возникшие в результате отторжения, в отделении трансплантации почки НИИ СП им. Н.В. Склифосовского составляет 3,49% и сопоставима с данными мировой литературы. Частота потерь ПАТ в связи с некупируемым острым отторжением составила 2,1%. Частота тромбозов магистральных сосудов ПАТ составляет менее 1%, что свидетельствует о высоких хирургических навыках и адекватной профилактической антикоагулянтной терапии.

Для ранней диагностики осложнений реципиенту показано ежедневное выполнение УЗДГ ПАТ, а при подозрении на развитие сосудистых осложнений – скорейшее проведение динамической нефросцинтиграфии, компьютерной томографии ПАТ с внутривенным контрастным усилением и/или ангиографии нефротрансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данович Г.М. Операция трансплантации и ее хирургические осложнения. Патология трансплантированной почки. Пер. с англ. под ред. Мойсюка Я.Г. Руководство по трансплантации почки. Тверь: Триада, 2004: 183–185, 318–322.
2. Сандриков В.А., Садовников В.И. Диагностика редких осложнений в послеоперационном периоде. Клиническая физиология трансплантированной почки. М.: МАИК, 2001: 231–260.
3. Хубутия М.Ш., Пинчук А.В. Трансплантация почки. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. Под ред. Хубутия М.Ш. М.: АирАтр, 2011: Гл. 6. 144–172.
4. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Алферов А.В. Трансплантация почки. Трансплантология. Под ред. Шумакова В.И. М.: Медицина, 1995: 199–200.
5. Audard V., Matignon M., Hemery F. et al. Risk factors and long term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (1): 95–99.
6. Bechstein W.O., Malaise J., Saudek F. et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney

transplantation: 1-year results of a large multicenter trail. *Transplantation.* 2004; 77 (8): 1221–1228.

7. Bruno S., Remuzzi G., Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J. Am. Soc Nephrol.* 2004; 15 (1): 134–141.
8. Casserly L.F., Dember L.M. Thrombosis in the end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2003; 16 (3): 245–256.
9. Fervensza F.C., Lafayette R.A., Alrey E.J. et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31 (1): 142–148.
10. Garovic V.D., Textor S.C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation.* 2005; 112 (9): 1362–1374.
11. Heidenreich S., August C., Nowak-Gottl U. Prothrombotic risk factors and acute kidney transplantation rejection. *Kidney Blood Pressure Res.* 1998; 21 (2–4): 293–295.
12. Humar A., Key N., Ramcharan T. et al. Kidney retransplants after initial graft loss to vascular thrombosis. *Clin. Transplant.* 2001; 15 (1): 6–10.
13. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann. Surg.* 1975; 181 (3): 283–288.
14. Morris P.J., Knechtle S.J., Allen R.D.M. Vascular Complication after Kidney Transplantation. *Kidney Transplantation: Principles and Practice.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 439–461.
15. Morris P.J., Yadar R.V., Kincaid-Smith P. et al. Renal artery stenosis in renal transplantation. *Med. J. Aust.* 1971; 1 (24): 1255–1257.
16. Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 69: 86–92.
17. Robertson A.J., Nargund V., Grey D.W. et al. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (11): 1865–1868.
18. Voiculescu A., Schmits M., Hollenbeck M. et al. Management of arterialstenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centrestudy in 53 patients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (7): 1731–1738.
19. Wüthrich R.P., Cicvara-Muzar S., Booy C. Maly F.E. Heterozygosity for the factor V Leiden (G1691A) mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation.* 2001; 72 (3): 549–550.

REFERENCES

1. Danovich G.M. Operation of transplantation and its surgical complications. Pathology of the transplanted kidney. Translation from English, Ed. by Mojsjuk Ja.G. Guide on kidneys transplantation. Tver: Tryada, 2004: 183–185, 318–322.
2. Sandrikov V.A., Sadovnikov V.I. Diagnostics of rare complications in the postoperative period. *Clinical physiology of the transplanted kidney.* M: MAIK, 2001: 231–260.
3. Khubutia M. Sh., Pinchuk A.V. Kidney transplantation. *Transplantation of organs and tissues in multidisciplinary research center.* Ed. by Khubutia M. Sh. M: AirAtr, 2011: Ch. 6: 144–172.

4. Shumakov V.I., Mojsjuk Ja.G., Alferov A.V. Kidney transplantation. *Transplantology*. Ed. by Shumakov V.I. M.: Medicine, 1995: 199–200.
5. Audard V., Matignon M., Hemery F. et al. Risk factors and long term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (1): 95–99.
6. Bechstein W.O., Malaise J., Saudek F. et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trail. *Transplantation.* 2004; 77 (8): 1221–1228.
7. Bruno S., Remuzzi G., Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (1): 134–141.
8. Casserly L.F., Dember L.M. Thrombosis in the end-stage renal disease. *Semin. Dial.* 2003; 16 (3): 245–256.
9. Fervensza F.C., Lafayette R.A., Alrey E.J. et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31 (1): 142–148.
10. Garovic V.D., Textor S.C. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation.* 2005; 112 (9): 1362–1374.
11. Heidenreich S., August C., Nowak-Gottl U. Prothrombotic risk factors and acute kidney transplantation rejection. *Kidney Blood Pressure Res.* 1998; 21 (2–4): 293–295.
12. Humar A., Key N., Ramcharan T. et al. Kidney retransplants after initial graft loss to vascular thrombosis. *Clin. Transplant.* 2001; 15 (1): 6–10.
13. Lacombe M. Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann. Surg.* 1975; 181 (3): 283–288.
14. Morris P.J., Knechtle S.J., Allen R.D.M. Vascular Complication after Kidney Transplantation. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 439–461.
15. Morris P.J., Yadar R.V. Kincaid-Smith P. et al. Renal artery stenosis in renal transplantation. *Med. J. Aust.* 1971; 1 (24): 1255–1257.
16. Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 69. 86–92.
17. Robertson A.J., Nargund V., Grey D.W. et al. Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15 (11): 1865–1868.
18. Voiculescu A., Schmits M., Hollenbeck M. et al. Management of arterialstenosis affecting kidney graft perfusion: a single-centrestudy in 53 patients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (7): 1731–1738.
19. Wüthrich R.P., Cicvara-Muzar S., Booy C. Maly F.E. Heterozygosity for the factor V Leiden (G1691A) mutation predisposes renal transplant recipients to thrombotic complications and graft loss. *Transplantation.* 2001; 72 (3): 549–550.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ

Габриэлян Н.И.¹, Горская Е.М.¹, Цирульникова О.М.^{2,3}, Спирина Т.С.¹, Ромашкина Л.Ю.¹

¹ Отдел эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел клинической трансплантологии (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) того же центра

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель: исследование микроэкологии толстого отдела кишечника детей с циррозами до трансплантации доли печени. **Материалы и методы.** Изучена микрофлора толстой кишки 157 детей от 1 года до 17 лет, поступивших в клинику для трансплантации фрагмента печени от родственного донора. Идентификацию микробов проводили с помощью панелей BD Crystal и базы данных BBL Crystal MIND. Метициллин-резистентность стафилококков определяли по их чувствительности к оксациллину и цефокситину. Бета-лактамазную активность тестировали с помощью дисков с цефтазидимом и цефтазидим/клавулановой кислотой. **Результаты.** Выявлены глубокие микроэкологические нарушения в толстом отделе кишечника у детей до трансплантации доли печени, касающиеся как спектра, так и состава микрофлоры. Среди резидентной микрофлоры отмечено снижение уровня бифидобактерий, лактобацилл и кишечных палочек, особенно у детей до года. У значительной части обследованных детей (свыше 60–70%) отмечено нарастание частоты нахождения условно-патогенных бактерий, особенно клебсиелл и энтеробактеров, у 1/3 детей – неферментирующих бактерий – синегнойных палочек, ацинетобактеров. Выявлено распространение штаммов грамотрицательных бактерий с бета-лактамазами расширенного спектра действия. **Заключение.** Выраженные микроэкологические нарушения в толстом отделе кишечника у детей с повышением уровня условно-патогенных бактерий являются фактором риска развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде и требуют применения комплексных средств, способствующих их элиминации.

Ключевые слова: микроэкология толстой кишки, трансплантация печени детям.

FEATURES OF THE LARGE INTESTINE MICROFLORA OF CHILDREN – DONOR LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Gabrielyan N.I.¹, Gorskaya E.M.¹, Tsurulnikova O.M.^{2,3}, Spirina T.S.¹, Romashkina L.Y.¹

¹ Department endotoxycosis and septic complications (Head – M.D. N.I. Gabrielyan) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Director – academic of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of Clinical Transplantation (Head – prof. Y.G. Moysyuk) at same center

³ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim. The study microecology of the large intestine of children with cirrhosis before transplantation of the share liver. **Materials and methods.** Studied the flora of the colon 157 children of 1 to 17 years admitted to hospital for liver transplantation fragment from a related donor. Identification was carried out using microbial panels BD Crystal and databases BBL Crystal MIND. Methicillin-resistant staphylococci were determined by their sensitivity to oxacillin and cefoxitin. Beta-lactamase activity was tested using discs with ceftazidime and ceftazidime/clavulanic acid. **Results.** Microecological revealed deep irregularities in the large intestine transplantation in children up lobe of the liver on a spectrum and composition of the microflora. Among the resident microflora decreased levels of bifidobacteria, lactobacilli and coliform bacteria, especially in children under one year. A significant portion of the children surveyed (over 60–70%) had an increase of frequency of finding stateally bacteria, especially Klebsiella and enterobacteria in third children – non-fermenting bacteria – *Pseudomonas* and *Acinetobacter spp.* Revealed the spread of strains of gram-negative bacteria with extended-spectrum betalaktamaz.

Conclusion. Expressed microecological violations in the large intestine in children with higher levels of bacteria are conditionally risk factor reeks of infectious complications in the postoperative period and require are complex tools to assist in eliminatsii.s given antibiotic resistance of bacteria.

Key words: *microecology of the intestine, liver children share transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени у детей является жизненно спасающей операцией при циррозах печени различной этиологии и предполагает возможность продления жизни больного [1–3]. Причинами формирования цирроза печени могут быть наследственные болезни обмена веществ, поражения желчевыводящих путей, сосудистые поражения печени, вирусные гепатиты и др. [1, 4, 5]. Выживаемость трансплантата и реципиента после трансплантации продолжает улучшаться в результате совершенствования хирургической и анестезиологической техники, схем и препаратов для иммуносупрессии. Вместе с тем послеоперационные инфекции могут привести к различным осложнениям. Проблема посттрансплантационной инфекции у реципиентов с донорской печенью больных всех возрастных групп, начиная с первых месяцев жизни, обусловлена частотой этих осложнений, которая, по данным разных авторов, составляет в среднем от 30 до 86% с летальностью 4–26% [6–10]. Как видно из обзоров по данной проблеме, бактериальные инфекции в посттрансплантационном периоде наиболее часто вызываются грамотрицательными кишечными микробами, энтерококками или стафилококками [3, 5]. Источником инфекционных осложнений, нередко наслаивающихся на хирургические, часто является эндогенная микрофлора, основной резервуар которой находится в толстой кишке. В норме микрофлора кишечника, считающаяся своеобразным органом, выполняет много полезных функ-

ций – детоксикационную, иммуностимулирующую, резистентности к заражению патогенными и условно-патогенными микробами, участие во многих видах обмена, в деконъюгации желчных кислот и др. Вся микрофлора в целом представляет громадную поверхность, обладающую свойствами сорбции, детоксикации и выведения экзогенных бактерий и их разнообразных токсинов – гемагглютининов, нейротоксинов, протеаз [11]. Кишечная микрофлора играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, так как ферментация, осуществляемая микробами, сопровождается образованием соединений, оказывающих положительное или (при патологии) отрицательное влияние на функцию кишечника. Как внутриволокнистая, так и пристеночная микрофлора кишечника предотвращает рост и колонизацию патогенных и условнопатогенных микробов (УПМ). Существуют тесные анатомические и функциональные связи между кишечником и печенью. Кровь портальной вены переносит бактерии и их фрагменты, различные субстанции, продуцируемые микробами для фильтрации и детоксикации в печени, в результате модулируется активность купферовских клеток и продукция цитокинов. При заболеваниях печени у детей развиваются дисбактериозы кишечника, при которых меняются состав и функции нормальной микрофлоры, что может усугублять изменения купферовских клеток и их активность [12]. В доступной литературе мы не встретили работ по характеристике микробной экологии кишечника у детей с циррозом печени в

Габриэлян Нина Индзаровна – д. м. н., зав. отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Горская Елена Михайловна*, д. м. н., старший научный сотрудник того же отдела. *Спирина Татьяна Сергеевна* – биолог того же отдела. *Ромашикина Любовь Юрьевна* – лаборант-исследователь того же отдела. *Цирульникова О.М.* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела клинической трансплантологии того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко)

Для корреспонденции: Габриэлян Нина Индзаровна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (499) 190-71-60, моб. 8-903-509-57-04. E-mail: labgso@mail.ru

Gabrielyan Nina Indzarovna – doct. of med. sci., Head of Department endotoxycosis and septic complications Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs Ministry of Health of the Russian Federation (Director – Academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Gorskaya E.M.* – doct.of med. Sci, Senior Research Fellow at the same department. *Spirina Tatyana Sergeevna* – a biologist a researcher at the same department. *Romashkina Lubov Yurievna* – laboratory – a researcher at the same department. *Tsirulnikova O.M.* – doct.of med. Sci, principal research fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center; professor of Department of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Gabrielyan Nina Indzarovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8-903-509-57-04. E-mail: labgso@mail.ru

предтрансплантационный период, в то время как коррекция дисбактериоза кишечника может играть важную роль в профилактике посттрансплантационных осложнений.

Цель настоящей работы – исследовать особенности микрофлоры толстого кишечника детей с циррозами до трансплантации доли печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 157 детей, поступивших в клинику для трансплантации фрагмента печени от родственного донора: 103 больных до 1 года и 54 – от 1 года до 17 лет. Показаниями для операции чаще всего были: билиарная атрезия, синдром Бадда–Киари, первичный склерозирующий холангит. Микрофлору фекалий исследовали в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [13]. Для выделения микробов использовали стандартизированные питательные среды фирмы Pronadisa (Испания). Идентификацию микробов проводили с применением коммерческих тест-систем API фирмы BioMerieux (Франция), а также панелей BD Crystal с автоматическим считыванием данных с использованием базы данных BBL Crystal MIND. Выборочно проведена оценка чувствительности выделенных штаммов УПБ к антибиотикам диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона в соответствии со стандартами CLSI. Определение зон задержки роста осуществляли на приборе «Озирис» фирмы Biogad (Франция) с использованием экспертной программы, позволяющей учитывать минимальную ингибиторную концентрацию антибиотиков, природную резистентность микроорганизмов, метициллинрезистентность (МР) и бета-лактамазную активность бактерий (БЛРС). МР, как маркер множественной резистентности грамположительных бактерий (гр+) микробов к антибиотикам, исследовали по чувствительности выделенных штаммов к оксациллину и цефокситину. Бета-лактамазную активность определяли, исполь-

зуя диски с цефтазидином и цефтазидин/клавулановой кислотой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробный пейзаж толстого кишечника детей до трансплантации печени характеризовался значительным подавлением бифидофлоры, которая в норме является доминантной у детей раннего детского возраста (табл. 1 и 2). Количество бифидобактерий у детей до года в норме составляет 10–11 lg КОЕ/г, у детей старше года – 9–10 lg КОЕ/г. Содержание бифидобактерий было снижено на 2–5 lg у 93% детей до 1 года и у 70% – после года. Общее количество лактофлоры уменьшилось на 2 lg и более у 60% детей до 1 года и почти у 80% детей после года (при норме 6–7 и 7–8 lg КОЕ/г соответственно). У большей части детей до 1 года количество энтерококков мало менялось при норме 5–7 lg КОЕ/мл. У детей после года зарегистрировано только снижение уровня энтерококков на 25,9%. В той и другой группах значительно падало количество кишечных палочек – на 2 и более lg. при частоте встречаемости 63 и 48% соответственно. Кишечные палочки с гемолитическими свойствами обнаружены только в 6% и с измененными ферментативными свойствами (лактозоотрицательные) – в 3%. Частота выявления детей самого раннего возраста с повышенным уровнем клостридий составила 60% (<3–5 lg КОЕ/г).

Из УПМ избыточный рост золотистых стафилококков наблюдался с частотой 18,4% у детей до 1 года и 11,1% у детей старше года. Коагулазоотрицательные стафилококки (CNS) встречались в этих группах детей с частотой в 18,4 и 12,9% соответственно. Удельный вес грибов, в основном рода *Candida*, составлял 27,2–24,0%. Характерная картина имела в частоте обнаружения и пейзаже грамотрицательных бактерий. Процентное соотношение отдельных представителей энтеробактерий среди грамотрицательной микрофлоры показано на рис. 1.

Наибольший удельный вес занимали клебсиеллы, энтеробактеры и кишечные палочки – 28, 28

Таблица 1

Состав и количество представителей нормальной микрофлоры в фекалиях детей до 1 года

Бифидобактерии, n = 97	Лактобациллы, n = 97	Энтерококки, n = 100	Кишечные палочки, n = 103	Клостридии, n = 97
↓ на 2–5 lg (в 93%)	↓ на 2 lg и > (в 60%)	↑ на 2 lg и > (в 5%) ↓ на 2 lg и > (в 13%)	↓ на 2 lg в 63%	↑ в 60%

Таблица 2

Содержание представителей нормальной микрофлоры в фекалиях детей (от 1 года до 17 лет, n = 54)

Бифидобактерии, n = 54	Лактобациллы, n = 54	Энтерококки, n = 54	Кишечные палочки, n = 54	Клостридии, n = 54
↓ на 2–5 lg (в 70,3%)	↓ на 2 lg и > (в 79,6%)	↓ на 2 и > lg (в 25,9%)	↓ в 48% на 2 и > lg	↑ в 22%

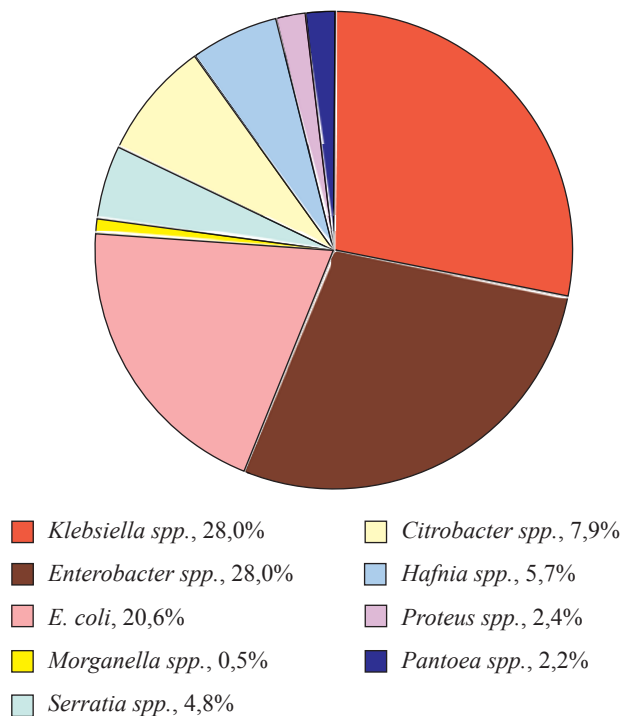


Рис. 1. Процентное содержание различных энтеробактерий в общем пуле грамотрицательных в микрофлоре толстого кишечника детей

и 20%. Отмечено большое разнообразие родов семейства энтеробактерий – были изолированы серрации, гафнии, цитробактеры, морганеллы, протеи. Популяционный уровень клебсиелл и энтеробактеров намного превышал допустимые нормы – менее 4 Ig КОЕ/г, поднимаясь до 5–9 Ig КОЕ/мл. Среди клебсиелл преобладали *Klebsiella pneumoniae* (свыше 90%). БЛРС вырабатывали 82,7% клебсиелл и 77,2% энтеробактеров. Нередко находили ассоциации клебсиелл и энтеробактеров, клебсиелл и других представителей энтеробактерий. Частота выделения УПМ из микрофлоры детей показана в табл. 3. С наибольшим постоянством изолировали клебсиеллы и энтеробактеры.

НГОБ изолировали в повышенных количествах, причем больше у детей старше 1 года. Если из 102 тестированных на НГОБ штаммов у детей до 1 года идентифицированы 23 (22,5%), то у детей старше 1 года – из 45 штаммов – 14 (31,1%). Больше всего они были представлены синегнойными палочками и ацинетобактерами. Кроме того, найдены виды *Chryseomonas*, *Aeromonas*, *Stenotrophomonas spp.*

Таким образом, в предоперационном периоде у детей с циррозом печени выявлены выраженные микрoэкологические нарушения в толстой кишке. Известно, что в толстом кишечнике преобладают беспоровые анаэробные и факультативно анаэробные бактерии, представителями которых являются бифидобактерии и лактобациллы. В количественном отношении их в 100–1000 раз больше, чем аэробных. Именно они обеспечивают полноценную защиту от внедрения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. При анализе изменений кишечного микробиоценоза у детей обращало на себя внимание заметное снижение уровня этих представителей резидентной микрофлоры и соответственное изменение соотношения анаэробной и аэробной микрофлоры. Из резидентной микрофлоры больше всего «страдала» бифидофлора, выполняющая многообразные функции, в том числе являющаяся также источником протеина. Лактофлора также была значительно снижена у подавляющего числа обследованных детей. Бифидобактерии и лактобациллы секретируют антибиотикоподобные вещества, органические и неорганические кислоты, лизоцим, летучие жирные кислоты, способствующие проявлению антагонизма по отношению к УПМ и повышению противоиnфекционного иммунитета, что имеет важное значение в послеоперационном периоде.

Важным компонентом нормальной микрофлоры являются энтерококки и кишечные палочки. Количество энтерококков, относящихся к УПМ, изменилось как в сторону их увеличения, так и умень-

Таблица 3

Частота выделения условно-патогенных бактерий из микрофлоры фекалий детей

Микроорганизмы	Частота встречаемости УПБ выше допустимых значений (абс. показатели)		Частота встречаемости УПБ выше допустимых значений (%)	
	до 1 года (n = 103)	от 1 года до 17 лет (n = 54)	до 1 года	От 1 года до 17 лет
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	6	18,4	11,1
CNS	19	7	18,4	12,9
<i>Candida spp.</i>	28	13	27,2	24,0
<i>Enterobacteriaceae:</i> <i>Klebsiella spp.</i>	76	33	73,7	61,1
<i>Enterobacter spp.</i>	68	34	66,0	62,9
НГОБ	23	14	22,3	25,9

Примечание. CNS – коагулазоотрицательные стафилококки; НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии.

шения. Примечательным было снижение у 50–60% детей на 2 Ig/КОЕ/г и более кишечных палочек. Известна их антагонистическая активность против патогенных и УПМ, индукция иммунного ответа, факторов неспецифической резистентности. Кроме того, кишечные палочки участвуют в метаболических процессах и в регуляции моторной функции кишечника. Так, *E. coli* ферментирует лактозу, является продуцентом уксусной кислоты [14]. Понятно поэтому, что при подавлении кишечных палочек резко снижаются все эти важные физиологические функции.

Желудочно-кишечная система тесно связана с печенью. В организме существуют 2 основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющая детоксикацию посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы. Нарушения взаимодействия этих систем, наблюдающиеся при циррозе печени и сопутствующих ему дисбактериозах кишечника, приводят к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и организме в целом. Резидентная микрофлора кишечника играет важную роль в функции гепатоцитов. Поэтому ее падение и избыточный рост УПМ в кишечнике только усиливают повреждения гепатоцитов при уже развившемся циррозе печени. Поскольку мы не встретили работ по характеристике микроэкологии кишечника при циррозах печени, приводим данные при дисбактериозе кишечника при других патологических состояниях. Так, у 25% детей с острыми кишечными инфекциями было найдено снижение количества лактобацилл, у 10% – бифидобактерий, у 50% – общего количества кишечных палочек. При этом регистрировалось снижение продукции летучих жирных кислот, вырабатываемых представителями нормальной микрофлоры и обладающих выраженным бактерицидным действием [15]. Дисбиотические изменения в кишечнике у детей найдены в периоде до операций на желчных путях. Хирурги-педиатры расценили их как факторы риска развития инфекционных осложнений [16]. Как описано выше, по нашим данным, микроэкологические нарушения в кишечнике при циррозе печени у детей были глубоко выражены, следовательно, высок риск возможной транслокации УПБ из кишечника в кровь и другие органы. Возрастные числа патогенов, особенно клебсиелл и энтеробактеров, вызывает повышение проницаемости кишечной стенки на фоне ее воспаления. Было показано, что существует прямая зависимость между величиной транслокации и расстройствами гемодинамики, лежащими в основе портальной гипертензии при циррозе печени и ее осложнениях. Повреждение слизистой оболочки кишечника, вызванное

оксидативным стрессом при циррозе печени (гиперемия, отек, сосудистые нарушения), повышает ее проницаемость. Нарушенная проницаемость слизистой оболочки кишечного барьера с последующей транслокацией микробов и липополисахарида грамотрицательных бактерий является одним из основных факторов, определяющих распространение воспаления на другие органы и ткани [17]. Селективная деконтаминация кишечника с целью снижения уровня УПМ невсасываемыми антибиотиками, по данным ряда авторов, не уменьшает частоты развития ранних бактериальных инфекций после трансплантации печени, увеличивает риск инфекции и селекции резистентных штаммов [18, 19]. Положительное влияние на микрофлору кишечника и уменьшение транслокации через кишечный барьер оказывают пробиотики [20, 21]. Контроль за кишечной микрофлорой может вести к уменьшению уровня эндотоксинов и других токсических компонентов, освобождающихся из бактерий, таких как этанол, фенол, индол, которые вызывают еще большее повреждение клеток печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования микрофлоры толстой кишки у детей до трансплантации доли печени выявили глубокие нарушения микробиоценоза. Изменения затронули как количественный, так и качественный состав микрофлоры. Наибольший прессинг испытывала нормальная микрофлора, особенно бифидо- и лактофлора и кишечные палочки с количественным падением на несколько порядков.

Характерным был значительный подъем уровня условно-патогенных бактерий, особенно энтеробактерий, и разнообразие их родов, в меньшей степени – неферментирующих грамотрицательных микробов и грибов рода *Candida*. Примечательным оказалось нахождение у значительной части обследованных детей в микрофлоре кишечника клебсиелл и энтеробактеров, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра. Все указанное с учетом повышенной проницаемости кишечника и возможности транслокации бактерий является фактором риска развития инфекционных осложнений, что следует принимать во внимание при разработке мер профилактики. Они включают элиминацию условно-патогенных бактерий, введение облигатной микрофлоры, конкурирующей с условно-патогенными видами, стимуляцию неспецифической резистентности, применение бактериофагов и биологически активных веществ и пищевых добавок для повышения колонизационных возможностей аутохтонной облигатной микрофлоры (лактолоза, пищевые волокна и др). Применение пробиотиков в предтрансплантационном периоде и других выше-

указанных средств может способствовать снижению концентрации условно-патогенных бактерий в кишечнике и уменьшению риска их транслокации и развития инфекционных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. М., 2008. 246.
2. Зайнудинов З.М. Цирроз печени у детей (критерии диагностики, клиническое течение, показания к трансплантации печени): Автореферат дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
3. Spada M., Riva S., Maggiore G. et al. Pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
4. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россин А.Л., Смирнов А.В. и др. Циррозы печени у детей. *Педиатрия.* 2008; 87 (5): 52–58.
5. Чуелов С.Б., Смирнов А.В., Иванова Ю.Н., Нажимов В.П. и др. Цирроз печени при атрезии наружных желчевыводящих путей. *Детские инфекции.* 2005; 4 (4): 39–41.
6. Blair J.E., Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after liver transplantation. *Liver Transp.* 2005; 11 (12): 1452–1459.
7. Piselli P., Zanfi C., Corazza V., Ferretti S. et al. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1950–1952.
8. Sundaram S.S., Alonso E.M., Anand R. Study of pediatric liver transplantation research group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (1): 486–492.
9. Jeong Eun Kim, Seak Hee Oh, Kyung Mo Kim et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (4): 527–531.
10. Габриэлян Н.И., Цирульникова О.М., Горская Е.М., Байгильдина Д.Ф. Инфекционные осложнения печеночной природы после трансплантации печени и новые биомедицинские технологии их предупреждения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009; XI (1): 80–85.
11. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Снегова Н.Д. Функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта и последствия ее нарушений после хирургических вмешательств. *Антибиотики и химиотерапия.* 2000; 9: 60–65.
12. Чистова Л.В., Амарян Г.Г., Иванов В.Г., Кадыров В.А. Секреторный гуморальный иммунитет и микробная сенсibilизация в условиях нарушения биоценоза кишечника при хронических вирусных заболеваниях печени у детей. *Проблемы иммунологии и аллергии в детской гастроэнтерологии.* Нижний Новгород, 1991. 31–34.
13. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» М., 2003. 28.
14. Тюрин Ю.А., Анохин В.А. Роль кишечной палочки в норме и патологии у ребенка. *Казанский медицинский журнал.* 2002; 83: 49–52.
15. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Кондракова О.А., Затевалов А.М. Оценка состояния кишечной микрофлоры при острых кишечных инфекциях у детей младшего возраста. *Детские инфекции.* 2005; 4 (3): 11–15.
16. Гарипов Р.М., Сабирзянова Д.Ш. Дисбиотические состояния кишечника как факторы риска возникновения гнойно-септических осложнений при оперативных вмешательствах на желчных путях у детей. *Детская хирургия.* 2001; 6: 55–58.
17. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль дисфункции кишечного барьера в поддержании хронического воспалительного процесса различной локализации. *Журн. микробиол.* 2010; 1: 92–100.
18. Gurusamy K.S., Kumar Y., Davidson B.R. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 8: (4).
19. San-Juan R., Aquado J.M., Lumbreras C., Fortun J., Len O., Munoz P., Montejo M., Moreno A., Cordero E., Blanes M., Ramos A., Torre-Cisneros J., Lopez-Medrano F., Carratala J., Moreno E. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (8): 896–904.
20. Шендеров Б.А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М: ДеЛи принт; 2008. 319.
21. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Ильина Н.О., Беглашвили Л.В. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики: Пособие для врачей. М., 2009.

REFERENCES

1. Gauthier S., Konstantinov B.A., Tsurul'nikova O.M. Liver transplantation. М. 2008. 246 (in rus).
2. Zaynudinov Z.M. Cirrhosis of the liver in children (criteria for diagnosis, clinical course, indications for liver transplantation). Avtoref. dis. ... doct. med. nauk. М., 2005 (in rus).
3. Spada M., Riva S., Maggiore G. et al. Pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (6): 648–674.
4. Uchaikin V.F., Chuelov S.B., Rossin A.L., Smirnov A.V. et al. Liver cirrhosis in children. *Pediatrics.* 2008; 87 (5): 52–58 (in rus).
5. Chuelov S.B., Smirnov A.V., Ivanova Y.N., Nazhimov V.P. et al. Cirrhosis and liver biliary atresia exterior. *Detskiye infectii.* 2005; 4 (4): 39–41 (in rus).
6. Blair J.E., Kusne S. Bacterial, mycobacterial and protozoal infections after liver transplantation. *Liver Transp.* 2005; 11 (12): 1452–1459.
7. Piselli P., Zanfi C., Corazza V., Ferretti S. et al. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc.* 2007; 39: 1950–1952.
8. Sundaram S.S., Alonso E.M., Anand R. Study of pediatric liver transplantation research group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 47 (1): 486–492.
9. Jeong Eun Kim, Seak Hee Oh, Kyung Mo Kim et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (4): 527–531.
10. Gabrielyan N.I., Tsurul'nikova O.M., Gorskaya E.M., Baygildina D.F. Infectious bacterial complications after liver transplantation and new biomedical technologies to

- prevent them. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009; XI (1): 80–85 (in rus).
11. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Snegova N.D. Function of the microflora of the gastrointestinal tract and the consequences of its disturbs after surgery. *Antibiotiki i chimioterapia*. 2000; 9: 60–65 (in rus).
 12. Chistova L.V., Amaryan G.G., Ivanov V.G., Kadyrov V.A. Secretory humoral immunity and microbial sensitization in disturbs of intestinal biocenosis in chronic viral liver disease in children. *Problems of immunology and allergy in children gastroenterologii*. Nizhny Novgorod, 1991. 31–34 (in rus).
 13. Otrasleyov standard «Treatment Protocol. Intestinal dysbiosis». Moscow, 2003. 28 (in rus).
 14. Tyurin Y.A., Anokhin V.A. The role of *E. coli* in health and disease in children. *Kazanskii medicinskii journal*. 2002; 8: 49–52 (in rus).
 15. Mazankova L.N., Il'ina N.O., Kondrakova O.A., Zatevalov A.M. Assessment of the intestinal microflora in acute intestinal infections in young children. *Detskiye infectii*. 2005; 4 (3): 11–15 (in rus).
 16. Garipov R.M., Sabirzyanova D.Ch. Disbiotic bowel conditions as risk factors for septic complications in surgical interventions on the biliary tract in children. *Detskaya chirurgia*. 2001; 6: 55–58 (in rus).
 17. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. The role of intestinal barrier dysfunction in the maintenance of chronic inflammation of various locations. *J. mikrobiol.* 2010; 1: 92–100 (in rus).
 18. Gurusamy K.S., Kumar Y., Davidson B.R. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8: (4).
 19. San-Juan R., Aquado J.M., Lumbreras C., Fortun J., Len O., Munoz P., Montejo M., Moreno A., Cordero E., Blanes M., Ramos A., Torre-Cisneros J., Lopez-Medrano F., Carratala J., Moreno E. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17 (8): 896–904.
 20. Shenderov B.A. Functional feeding and its role in the prevention of metabolic syndrome. M: DeLee print, 2008. 319 (in rus).
 21. Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Il'ina N.O., Begiashvili L.V. Intestinal microflora and probiotics immunity. Manual for physicians. M., 2009 (in rus).

ПАТОМОРФОЛОГИЯ БИЛИАРНОЙ АТРЕЗИИ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ

Ирышкин О.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель работы. Изучение клинико-морфологических особенностей билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени, которым выполнили операцию Kasai, по сравнению с пациентами, которым такое оперативное вмешательство не проводилось. **Материал и методы.** Проанализированы истории болезни и проведено гистологическое исследование удаленной печени 49 детей, страдавших билиарной атрезией, и которым была проведена трансплантация фрагмента печени. Были сформированы две группы: 1-я – 21 ребенок с билиарной атрезией, которым портоэнтеростомия не выполнялась, и 2-я – 28 детей, которым проводилась операция Kasai до трансплантации печени. **Результаты.** При изучении патоморфологической картины печени установлены характерные особенности в структуре пролиферирующих желчных протоков: отек и дистрофические изменения холангиоцитов у пациентов первой группы ($p = 0,035$) и склеротические изменения стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки у пациентов второй группы ($p = 0,01$). Также обнаружена статистически достоверная более высокая активность воспалительного процесса в печени у пациентов первой группы ($p = 0,02$). **Заключение.** На основании проведенного нами исследования можно утверждать, что операция Kasai не предотвращает фиброзирование внутрипеченочных желчных протоков и развитие фиброза, а затем и цирроза печени.

Ключевые слова: билиарная атрезия, портоэнтеростомия, желчные протоки, цирроз печени.

PATHOMORPHOLOGY OF BILIARY ATRESIA IN CHILDREN – RECIPIENT OF LIVER

Iryshkin O.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Tsirulnikova O.M.^{1, 2}, Gautier S.V.^{1, 2}

¹Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Director – academic of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

²Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim of the work. Clinical and morphological research of the features of biliary atresia at children-recipients of liver, to whom a portoenterostomy was made in comparison with patients to whom such surgery wasn't carried out. **Materials and methods.** Clinical records and histological research of liver of 49 children suffering a biliary atresia are analyzed. Two groups were created: the 1st group – 21 children without portoenterostomy before liver transplantation and 2nd group – 28 children with portoenterostomy before liver transplantation. **Results.** Pathomorphology of liver the characteristics in structure of proliferation bile ducts are established: hypostasis and dystrophic changes of cholangiocytes at patients of the first group ($p = 0,035$) and sclerosis of bile ducts with disappearance of an epithelium at patients of the second group ($p = 0,01$). In first group of children activity of inflammatory process in liver were significantly higher than in second group ($p = 0,02$). **Conclusion.** Our experience has demonstrated that portoenterostomy doesn't prevent fibrosis of intrahepatic bile ducts and development of fibrosis, and then a development of cirrhosis.

Key words: biliary atresia, portoenterostomy, bile ducts, cirrhosis.

Билиарная атрезия – заболевание, которое характеризуется облитерацией внепеченочных и внутрипеченочных желчевыводящих протоков и приводит, при отсутствии лечения, к вторичному билиарному циррозу [1].

Этиопатогенез этого заболевания остается до конца не ясным. Существует несколько взглядов на механизм развития билиарной атрезии [1–3]. Она может возникать как изолированное поражение, так и в сочетании с различными типами врожденных

аномалий внутренних органов [3, 4]. В связи с этим выделяют две формы билиарной атрезии: эмбриональную (синонимы: врожденная, синдромальная) и перинатальную (синонимы: несиндромальная, приобретенная) [1, 4].

Синдромальная билиарная атрезия встречается относительно редко, в пределах 10–20% наблюдений [5, 6]. Эту форму билиарной атрезии связывают с патологическим морфогенезом билиарного дерева из-за мутации генов, регулирующих развитие желчных протоков [3]. Характерные аномалии развития внутренних органов у пациентов с билиарной атрезией описаны в литературе [4, 7]. Так, синдромальные формы билиарной атрезии были изучены Silveira с соавт.: из 47 пациентов с синдромальной формой билиарной атрезии у 28 имели место сердечно-сосудистые аномалии, у 22 – аномалии органов брюшной полости и у 19 – аномалии селезенки) [7].

Однако большинство пациентов с билиарной атрезией имеют перинатальную форму, при которой билиарная система развивается нормально, однако в конце беременности или сразу после рождения подвергается воспалению и последующему фиброзу, приводящему к облитерации желчевыводящих путей [7]. На несиндромальную форму билиарной атрезии приходится 80–90% наблюдений [1, 5].

В настоящее время хирургическое лечение билиарной атрезии включает в себя один или два этапа: операцию Kasai – паллиативную портэнтеростомию, осуществляемую в неонатальном периоде, и/или трансплантацию печени [8, 9].

Вместе с тем, несмотря на успешную операцию Kasai, прогрессирующее воспаление и фиброз внутривнутрипеченочных желчных протоков в той или иной степени развиваются у большинства пациентов, и большинству больных с билиарной атрезией (70–80%) в конечном счете требуется трансплантация печени, причем примерно половине из них – в течение первых двух лет жизни [10, 11].

В настоящее время в литературе широко описаны клиническая картина, методы диагностики, а также методы лечения билиарной атрезии. Проанализировано влияние портэнтеростомии на последующее течение заболевания и его прогноз [5]. Также встречаются работы, посвященные влиянию портэнтеростомии на результаты трансплантации печени [12].

Вместе с тем в литературе остаются неосвещенными патоморфологические особенности билиарной атрезии на конечной стадии заболевания, когда пациентам требуется трансплантация печени. Также отсутствуют сведения о патоморфологических особенностях билиарной атрезии у пациентов после операции Kasai на этапе перед трансплантацией печени. Эти вопросы определили цель настоящего исследования.

Цель настоящей работы – изучить патоморфологические особенности билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени, которым выполнили операцию Kasai, по сравнению с пациентами, у которых такое оперативное вмешательство отсутствовало.

Ирышкин Олег Евгеньевич – врач патологоанатомического отделения ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., заведующий отделом клинической патологии того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации того же центра, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Готье Сергей Владимирович* – академик РАМН, профессор, директор ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова», Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, профессор П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: +7-968-856-81-77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

Iryshkin Oleg Yevgenievich – doctor of department of pathology, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Ilyinsky Igor Mikhailovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor of Transplantology and artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., main scientific member of department of abdominal surgery and transplantology at the same center, professor Department of Transplantology and artificial organs at the same University. *Gautier Sergey Vladimirovich* – Academicians of the Russian Academy of Medical Sciences, director of Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Head Department of Transplantology and artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (rector – corresponding member of RAMSci prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenievich. Address: Apt. 1, Schukinskaya Str., Moscow, 123182.

Tel. +7-968-856-81-77. E-mail: olegiryshkin@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни, и проведено гистологическое исследование удаленной печени 49 детей (17 мальчиков, 32 девочки), страдавших билиарной атрезией, которым была проведена трансплантация фрагмента печени. Обследование пациентов и трансплантация печени в период с мая 2008 года по август 2012 года выполнены в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России.

В зависимости от выполнения или невыполнения пациентам портоэнтеростомии были сформированы две группы:

1-я группа – 21 ребенок (7 мальчиков, 14 девочек) в возрасте от 4 до 11 месяцев (средний возраст $6,4 \pm 0,49$ месяца) с билиарной атрезией, без предшествующей операции Касаи.

2-я группа – 28 детей (10 мальчиков, 18 девочек) в возрасте от 5 месяцев до 7,5 года (средний возраст $14,9 \pm 3,25$ месяца), которым была выполнена операция Касаи. В основном возраст пациентов составлял от пяти месяцев до одного года ($n = 21$), гораздо меньше было пациентов в возрасте от одного года до трех с половиной лет ($n = 5$), и только возраст одного ребенка достиг 7,5 года.

Морфологические методы исследования включали в себя: макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов удаленной печени пациентов. Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8–7), обезвоживали в спиртах восходящей крепости, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4–5 мкм на микротоме фирмы Leica RM 2145. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, а также проводили PAS-реакцию. Изучение гистологических срезов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM6000 B. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений в удаленной печени оценивали с использованием индекса гистологической активности хронического гепатита по Knodell, а также оценивали дистрофические изменения в гепатоцитах, степень выраженности интрацеллюлярного и протокового холестаза, наличие или отсутствие гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, выраженность дуктопии и/или пролиферации желчных протоков в портальных трактах и фиброзных септах. Для оценки степени фиброза использовали индекс Desmet.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Statsoft). Сравнение двух независимых групп осуществляли непараметрическими методами. Для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков применяли критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании билиарная атрезия чаще встречалась у девочек (65,3%), чем у мальчиков (34,7%), что соответствует данным литературы [11]. Возраст детей, которым не проводилась операция Касаи, колебался от 4 до 11 месяцев (средний возраст $6,4 \pm 0,49$ месяца), а возраст детей второй группы, которым была проведена портоэнтеростомия в предтрансплантационный период, был в пределах от 5 месяцев до 7,5 года и в среднем составлял $14,9 \pm 3,25$ месяца ($p = 0,006$). При этом на момент проведения операции Касаи возраст детей был от 23 до 186 дней и в среднем составлял $79,4 \pm 6,71$ дня.

Среди пациентов с билиарной атрезией преобладала несиндромальная форма ($n = 46$; 93,9%), а синдромальный вариант был выявлен только у трех из 49 пациентов (6,1%). У них была дольчатая селезенка и аномалии нижней полой вены (отсутствие печеночного сегмента нижней полой вены, с наличием замещающего сосуда – *v. azygos*; печеночные вены сливались в один короткий фрагмент нижней полой вены под диафрагмой). У одного пациента была выявлена аномалия развития толстой кишки (обратное расположение: нисходящий отдел – справа, восходящий – слева; брыжейка на всем протяжении толстой кишки – мобильная; связка *Treitz* – справа от позвоночника). У второго пациента было выявлено неполное обратное расположение органов брюшной полости: правостороннее расположение желудка, нисходящей ободочной и сигмовидной кишки и селезенки; поджелудочная железа смещена влево. И у третьего больного ребенка определялись левостороннее расположение печени и правостороннее расположение селезенки. В связи с небольшим количеством наблюдений синдромальной формы мы не проводили сравнение этого варианта с несиндромальной билиарной атрезией.

Результаты гистологического исследования удаленной нативной печени детей-реципиентов с билиарной атрезией в зависимости от факта выполнения им операции Касаи представлены в таблице.

Общая патоморфологическая картина печени детей с билиарной атрезией характеризуется воспалительным повреждением наружных и внутриспеченочных желчных протоков, склерозом их стенок, а также сужением и облитерацией их просветов [13, 14]. К наиболее типичным гистологическим признакам при билиарной атрезии относятся: холестаз, перипортальная пролиферация желчных протоков, а также портальный и перилобулярный отек и фиброз [15].

Изучение морфологической картины печени у детей как без операции Касаи в анамнезе, так и с ее наличием не показало статистически значимых различий в выраженности внутриклеточного холестаза, а также в желчных капиллярах и желчных протоках.

Таблица

Основные морфологические признаки удаленной печени у детей с билиарной атрезией в зависимости от факта проведения операции Kasai

Признак	Первая группа. Операция Kasai не выполнялась (n = 21)	Вторая группа. Операция Kasai выполнялась (n = 28)	p
Активность воспаления по Knodell, баллы	3,3 ± 0,52	2 ± 0,34	0,02
Перипортальные и мостовидные некрозы	13	8	0,041
Внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов	10	13	0,84
Воспалительная инфильтрация портальных трактов и фиброзных септ:	18	15	0,04
моноклеарная	18	15	0,04
полиноклеарная	4	1	0,2
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	3,9 ± 0,07	3,96 ± 0,04	0,7
многочисленные септы без цирроза (3 балла)	2	1	0,8
цирроз (4 балла)	19	27	0,8
Перисинусоидальный фиброз	3	11	0,11
Склероз стенки центральных вен	14	25	0,1
Пролиферация желчных протоков	21	28	–
Различия в структуре пролиферированных желчных протоков:			
дистрофия и отек холангиоцитов	14	9	0,035
фиброз стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки	11	25	0,01
Пролиферация клеток желчного эпителия, формирующих «дуктулоподобные структуры»	2	4	0,95
Дистрофия и склероз интимы артерий портальных трактов	1	5	0,34
Степень выраженности холестаза:			
застой желчи внутриклеточно	16	16	0,3
застой желчи в желчных капиллярах.	16	16	0,3
застой желчи в желчных протоках	18	21	0,57
деструкция стенки желчных протоков и формирование «желчных озер»	7	11	0,8
Белковая дистрофия гепатоцитов	14	19	0,83
Жировая дистрофия гепатоцитов	2	4	0,9
Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов	6	8	0,75
Кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов, «песочные ядра»	7	6	0,54
Расширение и полнокровие синусоидов	18	26	0,73
Псевдотубулы, образованные гепатоцитами	3	7	0,57

Не выявлено различий в частоте деструктивных изменений стенки желчных протоков с выходом желчи в окружающие ткани и формированием «желчных озер». Так, «желчные озера» были обнаружены у семи пациентов (33,3%) первой группы и одиннадцати больных (39,3%) второй группы.

У всех пациентов с билиарной атрезией отмечалась пролиферация желчных протоков, однако их структура у детей без предшествующей портоэнтеростомии и пациентов с операцией Kasai в анамнезе была различной.

Отек и дистрофические изменения холангиоцитов достоверно чаще встречались у пациентов без оперативных вмешательств в анамнезе ($p = 0,035$). На рис. 1а видны пролиферирующие желчные про-

токи у ребенка с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai. Форма желчевыводящих протоков не изменена, однако имеются отек и дистрофические изменения холангиоцитов. В некоторых желчных протоках этой же группы пациентов встречаются выраженные дистрофические изменения холангиоцитов, с секвестрацией их в просвет канальцев.

В группе больных детей с портоэнтеростомией в анамнезе большинство желчных протоков были фиброзированы, при этом эпителиальная выстилка их отсутствовала (рис. 1б). Эти различия являются статистически достоверными ($p = 0,01$).

Отметим, что у двух пациентов (9,5%) первой группы и четырех больных (14,3%) второй группы

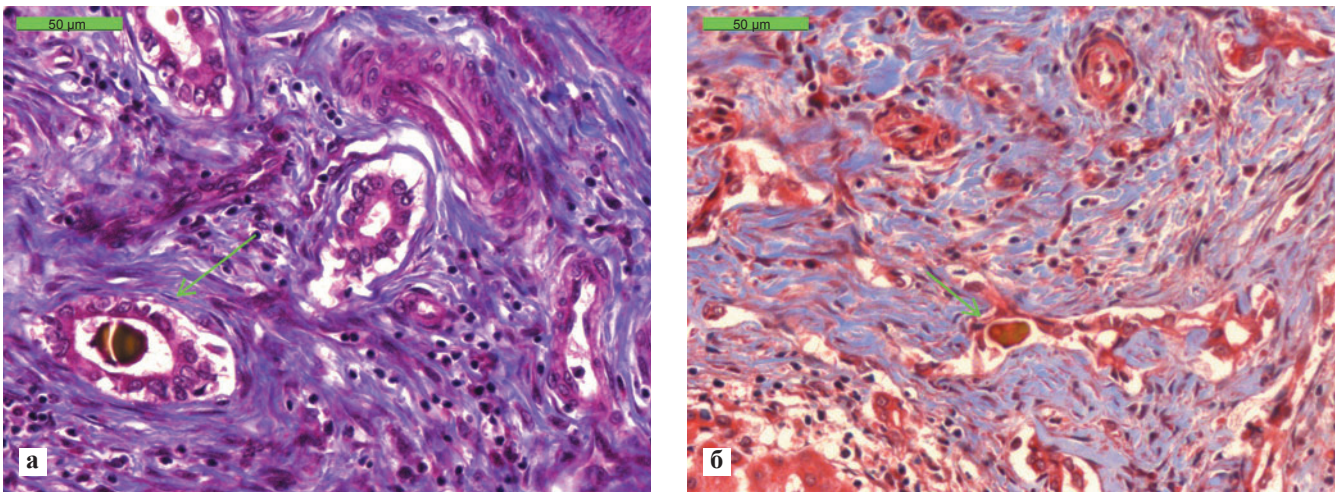


Рис. 1. Проплиферация желчных протоков: а – с отеком и дистрофическими изменениями холангиоцитов у девочки пяти месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 1207-10); б – склероз стенки и исчезновение эпителиальной выстилки желчных протоков в септе у девочки 12 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 3984-86). Окраска трихромом по Массону. $\times 400$

в фиброзных септах были выявлены единичные группы клеток, напоминающие желчный эпителий; в среднем – у 12,3% детей. По данным же литературы, этот патоморфологический признак при билиарной атрезии встречается с частотой от 14 [14] до 51% [16].

Степень гистологической активности оценивали в баллах с использованием индекса Knodell. Были получены статистически значимые отличия в степени активности воспалительно-деструктивных изменений у пациентов данных групп ($p = 0,02$). У пациентов первой группы было более частое формирование перипортальных и мостовидных некрозов (рис. 2а), чем у пациентов второй группы (рис. 2б) ($p = 0,041$). Отметим, что воспалительно-деструктивные изменения также были более выра-

женными в первой группе. Достоверные отличия были получены и в отношении воспалительной инфильтрации печени ($p = 0,04$). Воспаление портальных трактов и фиброзных септ имелось у 18 пациентов (85,7%) с билиарной атрезией без предшествующей операции (рис. 3а) и у 15 больных (53,5%) с предшествующей портоэнтеростомией (рис. 3б). В обеих группах воспалительный инфильтрат в основном был представлен лимфоцитами и в меньшей степени нейтрофилами и плазматическими клетками, что свидетельствует о хроническом характере воспалительного процесса. Суммарная оценка гистологической активности по Knodell в обеих группах была слабовыраженной.

В нашем исследовании цирроз печени был выявлен у подавляющего большинства пациентов

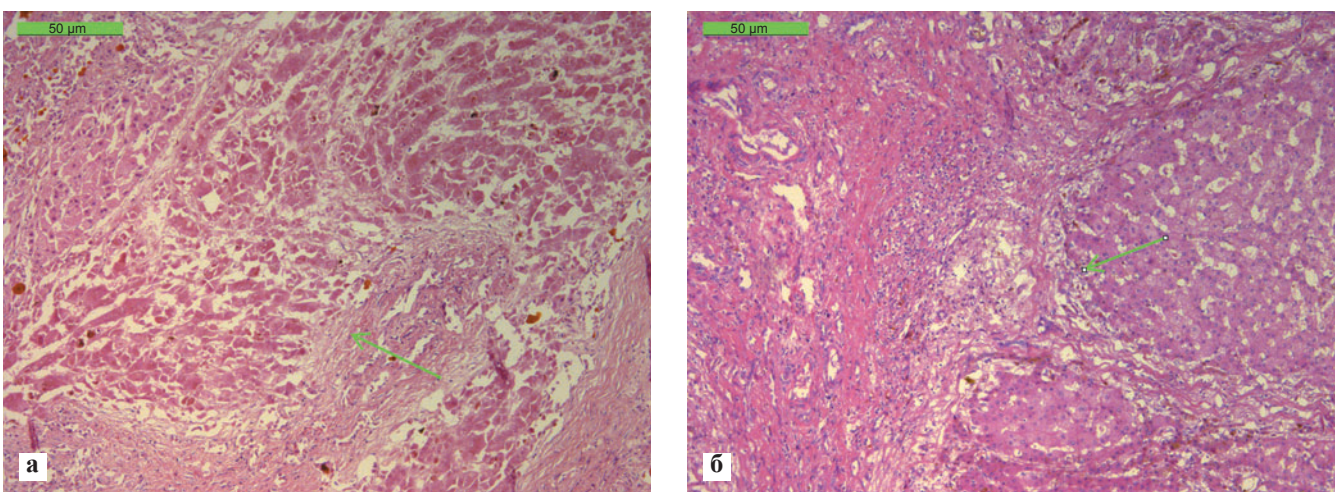


Рис. 2. Деструкция печеночных долек: а – обширный некроз печеночной дольки у мальчика шести месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 1776-77); б – перипортальный некроз у девочки 12 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 5758-60). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

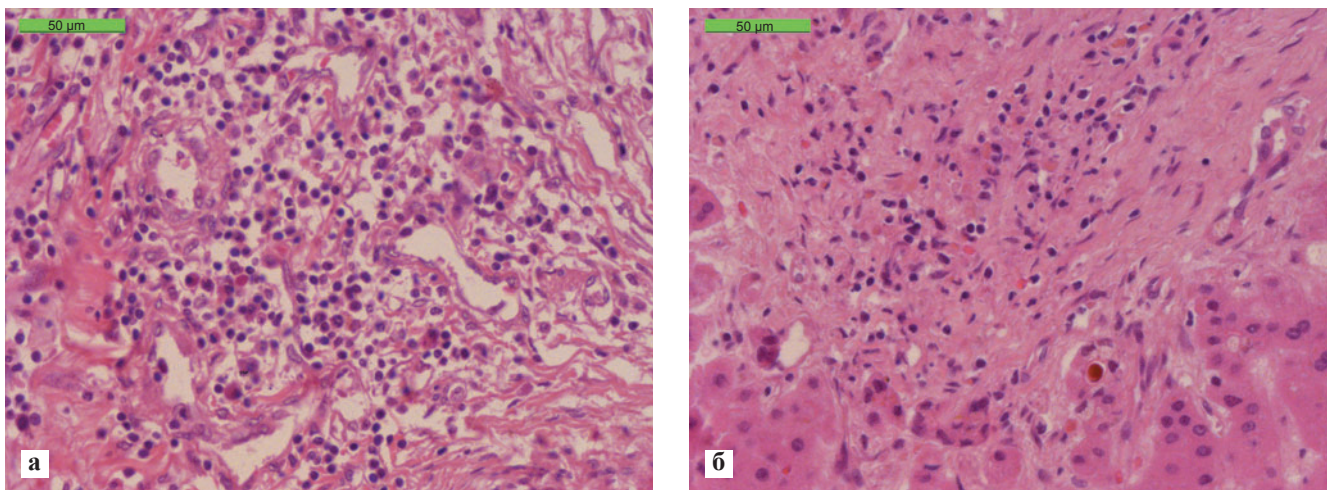


Рис. 3. Инфильтрация фиброзных септ: а – выраженная инфильтрация фиброзной септы. В составе инфильтрата нейтрофилы, плазматические клетки и лимфоциты у девочки восьми месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 2034-36); б – слабая лимфоидноклеточная инфильтрация фиброзной септы у девочки 17 месяцев с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 8640-42). Окраска гематоксилином и эозином. ×400

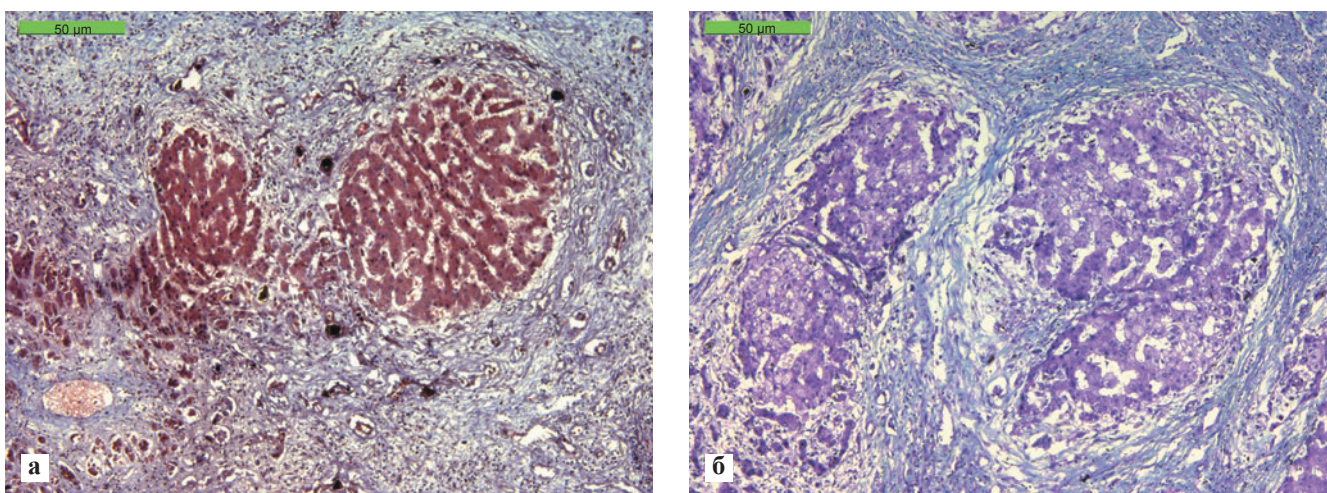


Рис. 4. Цирроз печени: а – у мальчика восьми месяцев с билиарной атрезией без предшествующей операции Kasai (ГИ № 5974-82); б – у девочки одного года с билиарной атрезией с предшествующей операцией Kasai (ГИ № 5758-60). Окраска трихромом по Массону. ×100

с билиарной атрезией как без предшествующего оперативного вмешательства на желчевыводящих протоках (рис. 4а), так и с предшествующей операцией Kasai (рис. 4б). Эти результаты совпадают с исследованиями L.M. Mask с соавт., которые отметили, что, несмотря на успешную операцию Kasai, происходит прогрессирующая облитерация внутрипеченочных желчных протоков с последующим развитием цирроза печени [3].

По данным литературы, предиктором неблагоприятного исхода портоэнтеростомии являются такие структурные особенности печени, как поражение внутрипеченочных желчных протоков, наличие фиброза и отсутствие билиарных протоков в области ворот печени [14, 17].

Нами было выявлено формирование перисинусоидального фиброза у трех пациентов (14,2%) первой группы и у одиннадцати больных с предшествующей операцией Kasai (39,2%), однако различия в частоте данного признака статистически не достоверны. Также достоверных различий не было выявлено при сравнении такого морфологического признака, как склероз интимы артерий портальных трактов.

У пациентов с билиарной атрезией были обнаружены такие гистологические признаки, как гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов («песочные ядра»), белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, расширение и полнокро-

вие синусоидов, а также псевдотубулы, образованные гепатоцитами и содержащие желчь. Данные признаки почти в равной степени встречались у пациентов как первой, так и второй группы. Однако описанные морфологические изменения не являются специфичными для билиарной атрезии и, по данным литературы, могут встречаться при других холестатических заболеваниях печени [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении патоморфологической картины печени двух групп пациентов с билиарной атрезией установлены характерные особенности в структуре пролиферирующих желчных протоков: отек и дистрофические изменения холангиоцитов у пациентов первой группы и склеротические изменения стенки желчных протоков с исчезновением эпителиальной выстилки у пациентов второй группы. Также обнаружена статистически достоверная более высокая активность воспалительного процесса в печени у пациентов первой группы. На основании проведенного нами исследования можно утверждать, что операция Kasai не предотвращает фиброзирование внутрипеченочных желчных протоков и развитие фиброза, а затем и цирроза печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. Churchill Livingstone. 2006: 992.
2. Wildhaber B.E. Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN surgery*. – 2012.
3. Mack L.M., Sokol R.J. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatric Research*. 2005; 57: 87–94.
4. Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P., Kalicinski P., Ismail H., Ostoja-Chyzynska A., Markiewicz-Kijewska. Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome. *Ann. Transplant*. 2011; 16: 14–17.
5. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006; 1: 1–28.
6. Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M. Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children. *London. Arnold*. 2002: 572.
7. Silveira T.R., Salzano F.M., Howard E.R., Mowat A.P. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr. Scand*. 1991; 80: 1192–1199.
8. Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M., Osthaus A., Schubert K.P., Becker T., Lehner F., Kuebler J.F. Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J. Laparosc. Adv. Surg*. 2012; 22: 408–411.

9. Pakarinen M.P., Rintala R.J. Surgery of biliary atresia. *Scand. J. Surg*. 2011; 100: 49–53.
10. Davenport M. Biliary atresia. *Semin. Pediatr. Surg*. 2005; 14: 42–48.
11. Carmi R., Magee C.A., Neill C.A., Karrer F.M. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am. J. Med. Genet*. 1993; 45: 683–693.
12. Alpert L.I., Strauss I., Hirschorn K. Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17–18. *N. Engl. J. Med*. 1969; 280: 16–20.
13. Kasai M., Watanabe I., Ohi R. Follow-up studies of long-term survivors after hepatic portoenterostomy for 'non-correctable' biliary atresia. *J. Pediatr. Surg*. 1975; 10: 173–182.
14. Mack C.L. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin. Liver Dis*. 2007; 27: 233–242.
15. Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N., Le Pommellet C., Golmard J.L., Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology*. 1999; 30: 606–611.
16. Gurta L., Gupta S.D., Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg*. 2012; 17 (4): 147–152.
17. Yamaquti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011; 23: 759–765.
18. Roy P., Chatterjee U., Ganguli M., Banerjee S., Chatterjee S.K., Basu A.K. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2010; 53: 101–105.
19. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *Hepatology*. 1996; 23: 1682–1692.
20. Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology*. 2004; 45: 260–267.
21. McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000; 355: 25–29.

REFERENCES

1. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver 5th. ed. Churchill Livingstone. 2006: 992.
2. Wildhaber B.E. Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN surgery*. – 2012.
3. Mack L.M., Sokol R.J. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatric Research*. 2005; 57: 87–94.
4. Broniszczak D., Apanasiewicz A., Czubkowski P., Kalicinski P., Ismail H., Ostoja-Chyzynska A., Markiewicz-Kijewska. Liver transplantation in children with biliary

- atresia and polysplenia syndrome. *Ann. Transplant.* 2011; 16: 14–17.
5. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2006; 1: 1–28.
 6. Howard E.N., Stringer M.D., Colombani P.M. Surgery of the Liver, Bile duct and Pancreas in Children. *London. Arnold.* 2002: 572.
 7. Silveira T.R., Salzano F.M., Howard E.R., Mowat A.P. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta. Paediatr. Scand.* 1991; 80: 1192–1199.
 8. Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B.M., Osthaus A., Schubert K.P., Becker T., Lehner F., Kuebler J.F. Laparoscopic versus conventional kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J. Laparoendosc. Adv. Surg.* 2012; 22: 408–411.
 9. Pakarinen M.P., Rintala R.J. Surgery of biliary atresia. *Scand. J. Surg.* 2011; 100: 49–53.
 10. Davenport M. Biliary atresia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2005; 14: 42–48.
 11. Carmi R., Magee C.A., Neill C.A., Karrer F.M. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 45: 683–693.
 12. Alpert L.I., Strauss I., Hirschorn K. Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17–18. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 16–20.
 13. Kasai M., Watanabe I., Ohi R. Follow-up studies of long-term survivors after hepatic portoenterostomy for ‘non-correctable’ biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 1975; 10: 173–182.
 14. Mack C.L. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin. Liver Dis.* 2007; 27: 233–242.
 15. Chardot C., Carton M., Spire-Bendelac N., Le Pommelet C., Golmard J.L., Auvert B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology.* 1999; 30: 606–611.
 16. Gurta L., Gupta S.D., Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2012; 17 (4): 147–152.
 17. Yamaquti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 759–765.
 18. Roy P., Chatterjee U., Ganguli M., Banerjee S., Chatterjee S.K., Basu A.K. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2010; 53: 101–105.
 19. Balistreri W.F., Grand R., Hoofnagle J.H., Suchy F.J., Ryckman F.C., Perlmutter D.H., Sokol R.J. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *Hepatology.* 1996; 23: 1682–1692.
 20. Awasthi A., Das A., Srinivasan R., Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology.* 2004; 45: 260–267.
 21. McKiernan P.J., Baker A.J., Kelly D.A. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000; 355: 25–29.

ВЛИЯНИЕ ПОЛНОТЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ СЕРДЦА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Честухин В.В.¹, Миронков А.Б.^{1, 2}, Бляхман Ф.А.^{3, 5}, Остроумов Е.Н.⁴, Колчанова С.Г.⁵, Шкляр Т.Ф.^{3, 5}, Азоев Э.Т.¹, Саховский С.А.¹

¹ Отделение рентгенохирургических методов лечения (зав. – проф. В.В. Честухин) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. – к. м. н. А.Б. Миронков) ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы» (гл. врач – к. м. н. А.В. Саликов), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра медицинской физики (зав. – проф. Ф.А. Бляхман) ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (ректор – проф. С.М. Кутепов) Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Отделение радиоизотопной диагностики (зав. – к. м. н. А.Е. Ермоленко) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье) Москва, Российская Федерация

⁵ Кафедра общей физики (зав. – проф. В.Г. Черняк) Института естественных наук (директор – к. ф-м. н. В.В. Кружаев) ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента РФ Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель исследования: определить влияние полноты реваскуляризации сердца при ишемической кардиомиопатии на функциональное состояние миокарда. **Материалы и методы.** Обследованы до и после коронарной ангиопластики 61 мужчина и 5 женщин в возрасте от 46 до 73 лет с диагнозом «ишемическая кардиомиопатия» (КДО ЛЖ – $256,1 \pm 7,4$ мл, ФВ ЛЖ – $36,1 \pm 1,1$ %). 46 пациентов имели при поступлении 4 ФК ХСН по NYHA, 20 – 3 ФК ХСН по NYHA. Шестиминутный тест – $109,7 \pm 20,5$ м. Преобладающий тип поражения коронарного русла – окклюзии (92 из 176 эпикардиальных ветвей). С помощью эхокардиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивали динамику систолической и диастолической функции, изменение перфузии, утолщения и движения миокарда левого желудочка. **Результаты.** Полную реваскуляризацию удалось выполнить 32 пациентам, неполную – 34 пациентам (34 окклюзированные артерии открыть не удалось). В общей группе шестиминутный тест увеличился до $268,2 \pm 19,9$ м ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ выросла до $39,9 \pm 1,1$ % ($p < 0,01$) за счет уменьшения конечно-систолического объема, уменьшилась степень регургитации на митральном клапане с $1,6 \pm 0,1$ до $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,007$), снизилось давление в легочной артерии с $39,1 \pm 1,7$ до $32,1 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). Различия в динамике основных функциональных показателей между группами полной и неполной реваскуляризации не выявлено. Фактор выраженности коллатерального кровоснабжения в бассейне окклюзированных артерий, вероятно, компенсирует нарушение антеградного кровотока и определяет состояние миокарда. **Заключение.** Объем реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией не является определяющим фактором в клиническом состоянии пациентов после выполненного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, реваскуляризация миокарда.

INFLUENCE OF COMPLETENESS HEART REVASCULARIZATION ON A FUNCTIONAL CONDITION OF MYOCARDIUM AT ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Chestukhin V.V.¹, Mironkov A.B.^{1, 2}, Blyakhman F.A.^{3, 5}, Ostroumov E.N.⁴, Kolchanova S.G.⁵, Shklyar T.F.^{3, 5}, Asoev E.T.¹, Sakhovsky S.A.¹

¹ Department of endovascular methods of treatment (Head – prof. V.V. Chestukhin) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Department of endovascular diagnostic and treatment (Head – cand. of med. sci. A.B. Mironkov) City clinical hospital № 12 of Department of healthcare of Moscow (Head – cand. of med. sci. A.V. Salikov) Moscow, Russian Federation

³ Medical Physics Chair (Head – prof. F.A. Blyakhman) of Ural State Medical University (rector – prof. S.M. Kutepov), Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Department of radionuclear diagnostic (Head – cand. of med. sci. A.E. Ermolenko) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

⁵ General Physics Chair (Head – prof. V.G. Chernyak), Institute of Natural Science (Director – cand. of phys.-mat. sci. V.V. Kruzhaev) of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

The aim of this study was to define influence of completeness heart revascularization on a functional condition of myocardium at ischemic cardiomyopathy. **Materials and methods.** 61 men and 5 women aged from 46 till 73 years with the diagnosis an ischemic cardiomyopathy were investigated before and after coronary angioplasty (EDV LV – $256,1 \pm 7,4$ ml, EF LV – $36,1 \pm 1,1\%$). 46 patients had at receipt CHF with NYHA functional class 4, 20 – CHF with NYHA functional class 3. Functional status (6-minute walking test) – $109,7 \pm 20,5$ m. Chronic total occlusion was the major type of coronary artery disease (92 of 176 epicardial branches). By means of echocardiography and quantitative gated SPECT estimated dynamics of systolic and diastolic function, change of perfusion, thickening and myocardial movement. **Results.** The full revascularization managed to be executed to 32 patients, incomplete – to 34 patients (34 occluded arteries didn't manage to be opened). In the whole group the 6-minute walking test increased to $268,2 \pm 19,9$ m ($p < 0,001$), EF LV grew to $39,9 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$) due to reduction of end systolic volume, degree of mitral regurgitation decreased from $1,6 \pm 0,1$ to $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,007$), pulmonary artery pressure decreased from $39,1 \pm 1,7$ to $32,1 \pm 1,2$ mm Hg ($p < 0,01$). Distinctions in dynamics of the main functional indicators between groups of complete and incomplete revascularization it isn't revealed. The factor of expressiveness of collateral blood flow in the region of occluded arteries probably compensates violation of an antegrade blood flow and defines a myocardial condition. **Conclusion.** The volume of myocardial revascularization at patients with ischemic cardiomyopathy isn't defining factor in a clinical condition of them after executed percutaneous coronary intervention.

Key words: ischemic cardiomyopathy, myocardial revascularization.

Честухин Василий Васильевич – д. м. н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов лечения ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Миронков Алексей Борисович* – к. м. н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы» (гл. врач – к. м. н. А.В. Саликов) Москва, Российская Федерация, ст. научн. сотр. отделения рентгенохирургических методов лечения (зав. – проф. В.В. Честухин) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье) Москва, Российская Федерация. *Бляхман Феликс Абрамович* – д. б. н., профессор, зав. кафедрой медицинской физики ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – проф. С.М. Кутепов), Екатеринбург, Российская Федерация, профессор кафедры общей физики (зав. – проф. В.Г. Черняк) Института естественных наук (директор – к. ф.-м. н. В.В. Кружаев) ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента РФ Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ, Екатеринбург, Российская Федерация. *Остроумов Евгений Николаевич* – д. м. н., профессор, врач отделения радиоизотопной диагностики (зав. – к. м. н. А.Е. Ермоленко) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Колчанова Светлана Геннадиевна* – к. ф.-м. н., доцент кафедры общей физики (зав. – проф. В.Г. Черняк) Института естественных наук (директор – к. ф.-м. н. В.В. Кружаев) ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента РФ Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ, Екатеринбург, Российская Федерация. *Шкляр Татьяна Фридриховна* – д. б. н., доцент кафедры медицинской физики (зав. – проф. Ф.А. Бляхман), ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (ректор – проф. С.М. Кутепов) Минздрава РФ, Екатеринбург, Российская Федерация, профессор кафедры общей физики (зав. – проф. В.Г. Черняк) Института естественных наук (директор – к. ф.-м. н. В.В. Кружаев) ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. Первого Президента РФ Б.Н. Ельцина» Минобрнауки РФ, Екатеринбург, Российская Федерация. *Азоев Эльхан Тофикович* – аспирант отделения рентгенохирургических методов лечения (зав. – проф. В.В. Честухин) ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Саховский Степан Анатольевич* – аспирант того же отделения.

Для корреспонденции: Миронков Алексей Борисович – к. м. н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы», Москва, ул. Бакинская, 26, тел. +7-925-507-18-42. E-mail: medax@mail.ru.

Chestukhin Vasily Vasilevich – dokt. of med. sci., professor, head of department of endovascular treatment Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. Gautier S.V.), Moscow, Russian Federation. *Mironkov Alexey Borisovich* – cand. of med. sci., head of department endovascular diagnostic and treatment, City clinical hospital № 12 Department of healthcare of Moscow (Head – cand. of med. sci. A.V. Salikov), senior research fellow of department of endovascular treatment (Head – prof. V.V. Chestukhin) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) остается предметом дискуссий. Европейские рекомендации по реваскуляризации не дают однозначного ответа на вопрос, какова эффективность коронарного вмешательства у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка сердца (ЛЖ). В настоящее время признано целесообразным выполнение реваскуляризации тем пациентам, у которых доказано наличие ишемии миокарда [1]. Для данной категории больных это непростая задача, поскольку состояние миокарда определяется широким спектром повреждения: ишемия различной степени, гипертрофия, апоптоз и рубцовая ткань, что требует использования дополнительных методов оценки степени ишемии и жизнеспособности сердечной мышцы [2].

Большие объемы левого желудочка сердца и низкая фракция выброса (ФВ ЛЖ) отражают, как правило, выраженное повреждение сердечной мышцы вследствие тяжелого поражения коронарных артерий. Тем не менее показано, что выполнение ангиопластики/стентирования коронарных артерий с поражением различной степени выраженности и различной локализацией у пациентов из листа ожидания трансплантации сердца приводит к значимому улучшению клинического состояния таких больных [3]. Характер поражения миокарда и коронарных артерий при ИКМП делает правомерным вопрос о целесообразности выполнения полной реваскуляризации в подобных случаях. Преимущества реваскуляризации миокарда перед консервативным лечением при ИКМП продемонстрированы в многочисленных исследованиях [4–6], однако вопрос о связи объема реваскуляризации миокарда при тяжелой хронической сердечной недостаточности с клиническим эффектом остается до конца не решенным [7, 8].

Цель исследования: определить влияние полноты реваскуляризации сердца при ишемической кардиомиопатии на функциональное состояние миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ФГБУ «ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ располагает опытом выполнения коронарной ангиопластики и стентирования более чем 300 пациентам с диагнозом «ишемическая кардиомиопатия», направленным в центр для решения вопроса о тактике лечения. Госпитальная летальность составила 1,7%.

Представлены результаты обследования 66 пациентов, которым до и через 2–3 дня после реваскуляризации миокарда с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) выполняли электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ), синхронизированную с ЭКГ, и шестиминутный тест.

Критериями включения в исследование служили: признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) 3–4-го функционального класса (ФК) по NYHA, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не более 40%, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ не менее 200 мл. Контингент составили 61 мужчина и 5 женщин в возрасте от 46 до 73 лет.

Электрокардиографическое исследование включало 12-канальную регистрацию потенциалов сердца на аппарате «Megacart» фирмы «Siemens» (Германия). Эхокардиографическое исследование проводили на аппаратах «Power Vision – 380А» фирмы «Toshiba» (Япония) и «Сонос». Обследование включало выполнение двухмерной ЭхоКГ для определения объемных характеристик левого желудочка по формуле «площадь–длина» (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ) с вычислением ФИ ЛЖ. Определяли величину давления в легочной артерии методом доплерографии.

Blyakhman Felix Abramovich – dokt. of biol. sci., prof., head medical physics chair of the Ural State Medical University (Rector – prof. S.V. Kutepov), prof. of general physics chair (Head – Prof. V.G. Chernyak), Institute of Natural Science (Director – cand. of phys.-mat. sci. V.V. Kruzhaev) of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation. *Ostroumov Evgeniy Nikolaevich* – physician of department of radionuclear diagnostic (Head – cand. of med. sci. A.E. Ermolenko) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation. *Kolchanova Svetlana Gennadiyevna* – cand. of phys.-mat. sci., associate prof. of general physics chair (Head – prof. V.G. Chernyak), Institute of Natural Science (Director – cand. of phys.-mat. sci. V.V. Kruzhaev) of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation. *Shklyar Tatiana Fridrichovna* – dokt. of biol. sci., associate prof. of Medical Physics Chair (Head – prof. F.A. Blyakhman) of the Ural State Medical University (Rector – prof. S.V. Kutepov), prof. of general physics chair (Head – prof. V.G. Chernyak), Institute of Natural Science (Director – cand. of phys.-mat. sci. V.V. Kruzhaev) of the Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation. *Asoev Elkhan Tophikovich* – post-graduate of department of endovascular treatment Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation. *Sakhovskiy Stephan Anatoljevich* – post-graduate at the same centre.

For correspondence: Mironkov Alexey Borisovich – cand. of med. sci., head of department endovascular diagnostic and treatment, City clinical hospital № 12 Department of healthcare of Moscow. Tel. +7-925-507-18-42, e-mail: medax@mail.ru.

Степень регургитации на митральном клапане (МК) оценивали в баллах от 0 до 4.

Толерантность к физической нагрузке оценивали с помощью шестиминутного теста. Функциональный класс ХСН оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли на двухдетекторном томографе «E.CAM» фирмы «Siemens» через 15 минут после внутривенного введения 740 МБк ^{99m}Tc-тетрафосфина. Получали значения скорости наполнения и изгнания правого и левого желудочков сердца и степени нарушений перфузии (score), систолического утолщения (wall thickening) и движения (wall motion) стенки с использованием 17-сегментарной модели с градацией от 0 – норма, до 4 – максимальное нарушение (пятибалльная система).

Чрескожное коронарное вмешательство выполняли бедренным доступом, с использованием стандартных доз гепарина и стентированием пораженных сегментов артерий, преимущественно стентами с лекарственным покрытием. Во всех случаях стремились выполнить полную реваскуляризацию, как правило, в течение одной процедуры (у 4 пациентов этого удалось достичь в 2 этапа с интервалом от 1 до 3 месяцев). Пациенты, у которых удалось реканализовать все окклюзированные ветви и стентировать стенозы более 70%, составили группу «полной реваскуляризации» – 32 пациента. В тех случаях, когда при наличии хронической окклюзии одной или более основных ветвей коронарного русла реканализовать удавалось не все артерии, другими словами, оставались закрытыми одна или две артерии (5 пациентов), пациентов включали в группу «неполная реваскуляризация» – 34 человека. Стенозы более 70% в основных ветвях (диаметр артерии не менее 2,5 мм) устраняли во всех случаях. Выбор способа реваскуляризации путем ЧКВ определен наличием сопутствующей патологии, связанной в большинстве случаев с выраженной застойной сердечной недостаточностью, повышающей риск аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения до неприемлемых значений. Важно отметить, что в исследованной группе не было пациентов, нуждающихся в хирургической реконструкции ЛЖ в связи с наличием тромбированной аневризмы или митральной регургитации выше 2-й степени.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Данные исследования обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние арифметические величины показателей (M), и среднеквадратичное отклонение (δ). Достоверность отличий оце-

нивали по t-критерию Стьюдента. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое состояние пациентов определяло высокий функциональный класс сердечной недостаточности – 46 пациентов имели при поступлении IV ФК СН по NYHA, 20 – III ФК СН по NYHA. Шестиминутный тест – $109,7 \pm 20,5$ м.

57 пациентов имели на ЭКГ признаки перенесенного крупноочагового, Q-образующего инфаркта миокарда (41 – передней локализации и 16 – нижней). Основным клиническим проявлением заболевания у данной категории больных являлась одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке и/или в покое. Клинические проявления ишемии миокарда в виде стенокардии при незначительной физической активности наблюдали у 36 пациентов. У большинства пациентов (86%) при холтеровском мониторинге была выявлена ишемическая депрессия сегмента ST. Кроме того, в качестве показателя к реваскуляризации использовали результаты, полученные с помощью ОЭКТ [9].

Параметры левого желудочка сердца свидетельствуют о выраженном поражении миокарда: КДО ЛЖ – $256,1 \pm 7,4$ мл, ФВ ЛЖ – $36,1 \pm 1,1\%$. Систолическое давление в легочной артерии – $39,1 \pm 1,7$ мм рт. ст., митральная регургитация – $1,6 \pm 0,1$ ст. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Тяжелому ишемическому поражению сердечной мышцы соответствовало состояние коронарного русла, представленное в табл. 1. У большинства пациентов трехсосудистое поражение, практически у каждого пятого в сочетании со значимым стенозом ствола ЛКА. Преобладали окклюзии (31 – правой коронарной артерии (ПКА), 32 – огибающей ветви левой коронарной артерии (ОБ ЛКА), 29 – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), а в 40% случаев были окклюзированы две или три магистральные ветви. Количественная оценка состояния коронарных артерий по критериям SYNTAX Score свидетельствовала о выраженности таких неблагоприятных для реваскуляризации факторов, как извитость, кальциноз, бифуркационное поражение, диффузное распространение атеросклеротического процесса в сосудах и т. д. [10].

Таблица 1

Характеристика поражения коронарного русла

Трехсосудистое поражение	85%
Наличие окклюзии двух или трех магистральных ветвей	40%
Поражение ствола ЛКА	18%
SYNTAX Score	36–84,3

Такое состояние сердца потребовало использования дополнительных средств и методов для успешного выполнения ЧКВ. Внутриаортальную баллонную контрпульсацию использовали в 21 случае, когда вмешательство осуществлялось на основном стволе ЛКА при окклюзированной ПКА или на единственной сохраняющей кровоток артерии при двух других окклюзированных крупных эпикардиальных ветвях. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование осуществляли в 13 случаях для уточнения степени стеноза. Применение блокаторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов потребовалось в 12 случаях для предотвращения острых тромбозов. Объем выполненных вмешательств представлен в таблице 2.

Таблица 2

Объем выполненных вмешательств

Полная реваскуляризация	% от общего числа больных	47%
Количество артерий, подвергшихся вмешательству (n = 176)	Ствол ЛКА	15
	ПМЖВ ЛКА	56
	ОВ ЛКА	42
	ПКА	63

Восстановление коронарного русла определило значительное улучшение клинического состояния и функциональных показателей сердца у всех пациентов, включенных в исследование.

В табл. 3 приведены средние значения параметров, изменение которых в ответ на выполненное вмешательство статистически достоверно отличалось. Реваскуляризация привела к выраженному улучшению клинического состояния обследованных пациентов, снижению ФК ХСН и увеличению толерантности к физической нагрузке. Из данных таблицы видно, что полученный результат связан с улучшением функционального состояния миокарда в целом (прирост ФВ ЛЖ отражает увеличение силы сокращения). Изменение формы потока крови в фазу диастолического наполнения (снижение

максимальной скорости наполнения за вторую половину диастолы) указывает на восстановление диастолической функции сердца и снижение диастолической жесткости миокарда ЛЖ. Эти изменения приводят к снижению давления в легочной артерии и уменьшению постнагрузки для правого желудочка сердца, что проявляется снижением скорости изгнания из правого желудочка (снижается ФВ ПЖ за первую треть систолы). Согласно эхокардиографическим наблюдениям, ЧКВ приводит к снижению степени регургитации на митральном клапане и уменьшению КДО, что сказывается благотворно на диастолической длине саркомеров функционирующего миокарда и повышает его функциональный резерв [11]. Такой характер изменения основных параметров гемодинамики ЛЖ определяет клинический эффект процедуры реваскуляризации миокарда.

Ангиографический результат ЧКВ определил деление пациентов на группы. И хотя степень восстановления коронарного русла по количеству открытых окклюзированных артерий различна, клинический эффект в обеих группах идентичен. В табл. 4 и 5 приведены значения параметров, которые продемонстрировали существенные изменения после выполнения ЧКВ при полной и неполной реваскуляризации. Кроме того, в эти таблицы включены показатели, достоверная динамика которых наблюдалась во всей выборке пациентов и степень их изменения аналогична, различается только степень статистической достоверности.

Данные таблиц 3 и 4 свидетельствуют, что вне зависимости от полноты реваскуляризации у пациентов достоверно и в равной степени уменьшается ФК сердечной недостаточности и увеличивается в 2,5 раза толерантность в физической нагрузке, растет ФВ ЛЖ, уменьшается давление в легочной артерии и выраженность митральной регургитации. Такая же динамика определяется для показателей диастолической функции и условий работы правого желудочка сердца. Другими словами, полнота

Таблица 3

Динамика основных показателей после ЧКВ в общей группе

Показатели	ДО (M ± m)	ПОСЛЕ (M ± m)	Уровень значения (p)
КДО ЛЖ (мл)	256,1 ± 7,4	235,9 ± 6,6	0,046
КСО ЛЖ (мл)	161,2 ± 6,4	141,2 ± 5,3	0,019
ФВ ЛЖ (%)	36,1 ± 1,1	39,9 ± 1,1	0,013
Степень регургитации на МК	1,6 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,007
ФК по NYHA	3,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	0,001
6-минутный тест (м)	109,7 ± 20,5	268,2 ± 19,9	0,001
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	39,1 ± 1,7	32,1 ± 1,2	0,01
МСН за вторую половину диастолы (мл/сек)	164,5 ± 13,1	127,4 ± 12,4	0,05
ФВ ПЖ за первую треть систолы, %	40,4 ± 1,8	32,9 ± 2,1	0,01

Примечание. МСН – максимальная скорость наполнения.

Таблица 4

Результат ЧКВ в группе полной реваскуляризации

Показатели	ДО (М ± м)	ПОСЛЕ (М ± м)	Уровень значимости (р)
КДО ЛЖ (мл)	251,5 ± 7,8	236,6 ± 8,3	0,20
КСО ЛЖ (мл)	163,0 ± 7,9	147,3 ± 7,9	0,17
ФВ ЛЖ (%)	34,4 ± 1,8	38,1 ± 1,8	0,16
Степень регургитации на МК	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,008
ФК по NYHA	3,6 ± 0,1	2,7 ± 0,1	0,0001
6-минутный тест (м)	107 ± 30	258 ± 3,0	0,01
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	40,5 ± 2,4	34,8 ± 2,0	0,16
МСН за вторую половину диастолы (мл/сек)	181,7 ± 22,3	132,7 ± 19,9	0,11
ФВ ПЖ за первую треть систолы, %	41,9 ± 2,6	29,9 ± 2,4	0,002

Примечание. МСН – максимальная скорость наполнения.

Таблица 5

Результат ЧКВ в группе неполной реваскуляризации

Показатели	ДО (М ± м)	ПОСЛЕ (М ± м)	Уровень значимости (р)
КДО ЛЖ (мл)	260,2 ± 12,2	235,3 ± 9,9	0,13
КСО ЛЖ (мл)	159,5 ± 9,8	135,4 ± 7,1	0,05
ФВ ЛЖ (%)	37,6 ± 1,1	41,7 ± 1,2	0,017
Степень регургитации на МК	1,6 ± 0,15	1,3 ± 0,16	0,19
NYHA	3,7 ± 0,1	2,8 ± 0,1	0,0001
6-минутный тест (м)	113 ± 28	281 ± 29	0,009
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	37,8 ± 2,4	29,4 ± 1,1	0,024
МСН за вторую половину диастолы (мл/сек)	147,3 ± 13,8	122,9 ± 15,2	0,27
ФВ ПЖ за первую треть систолы, %	38,9 ± 2,4	35,7 ± 3,3	0,46

Примечание. МСН – максимальная скорость наполнения.

реваскуляризации не влияет на клиническое состояние пациентов после выполненного коронарного вмешательства.

Важно отметить, что исходные значения использованных критериев в группах полной и неполной реваскуляризации не различались (табл. 6), также как не отличались они от средних значений для всех представленных в данном исследовании пациентов (табл. 3).

Объяснение причин отсутствия значимых различий в исходном состоянии сердца и динамике

основных показателей его деятельности после восстановления коронарного русла различной степени возможно исходя из оценки механизмов адаптации миокарда и коронарного русла при ишемической кардиопатии. Степень ишемического повреждения миокарда в данной ситуации варьирует в широких пределах [2] и не связана напрямую с состоянием артерии, ответственной за кровоснабжение определенного сегмента сердечной стенки. Подтверждением такого предположения может быть идентичность функциональных параметров сердца в обеих

Таблица 6

Морфофункциональные параметры пациентов перед проведением ЧКВ

Параметры	Значение для группы полной реваскуляризации	Значение для группы неполной реваскуляризации
КДО ЛЖ (мл)	251,5 ± 7,8	260,2 ± 12,2
КСО ЛЖ (мл)	163,0 ± 7,9	159,5 ± 9,8
ФВ ЛЖ (%)	34,4 ± 1,8	37,6 ± 1,1
ФК по NYHA	3,6 ± 0,1	3,7 ± 0,1
6-минутный тест (м)	107 ± 30	113 ± 28
Степень регургитации на МК	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,15
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	40,5 ± 2,4	37,8 ± 2,4
Общее нарушение перфузии в %	51 ± 4,4	56 ± 4,6
Общее нарушение систолического утолщения в %	23 ± 2,4	20 ± 2,4
Общее нарушение движения в %	44 ± 4,6	37 ± 4,4

Везде $p > 0,05$

группах (табл. 6), при том что в группе неполной реваскуляризации исходное количество окклюзий (25 окклюзий ПКА, 22 окклюзии ОВ ЛКА, 20 окклюзий ПМЖВ) более чем в 2 раза превышало этот показатель в группе полной реваскуляризации (6 окклюзий ПКА, 10 окклюзий ОВ ЛКА, 9 окклюзий ПМЖВ). Более того, в группе неполной реваскуляризации 2/3 пациентов имели хроническую тотальную окклюзию ПМЖВ. В группе полной реваскуляризации только 28% пациентов были с подобным поражением этой артерии. Степень нарушения кинетики в данном бассейне была обратной $33,9 \pm 3,8$ и $42,5 \pm 4,6$ ($p < 0,05$). Можно предположить, что уровень коллатеральной поддержки миокарда в бассейне окклюзированной ПМЖВ в группе неполной реваскуляризации был выше и обеспечил более высокую степень сохранности сердечной мышцы. Фактор выраженности коллатерального кровоснабжения в бассейне окклюзированных артерий в последней группе, вероятно, более значим и компенсирует нарушение антеградного кровотока.

Далее приводим клинический пример неполной реваскуляризации миокарда, позволяющий продемонстрировать роль коллатерального кровоснабжения в восстановлении перфузии и функциональной активности миокарда в бассейнах окклюзированных артерий.

Пациент С., 63 года. Поступил с диагнозом: «ИБС; ПИКС; ИКМП; СН 3 ФК; КДО ЛЖ – 309 мл, ФВ – ЛЖ 20%».

Коронарография. Ствол ЛКА без стенозирующего поражения, ПМЖВ окклюзирована ниже уровня отхождения крупной диагональной вет-

ви, стеноз около 90% крупной диагональной ветви (ДВ) в устье. ОВ представлена ветвью тупого края, ранее имплантированные стенты проходимы. ПКА окклюзирована в проксимальной трети с ретроградным контрастированием дистального русла по межартериальным анастомозам (рис. 1). Выполнено прямое стентирование стенозированного сегмента ДВ. На контрольной ангиограмме отмечено значительное улучшение ретроградного заполнения дистального русла ПКА (рис. 2). После

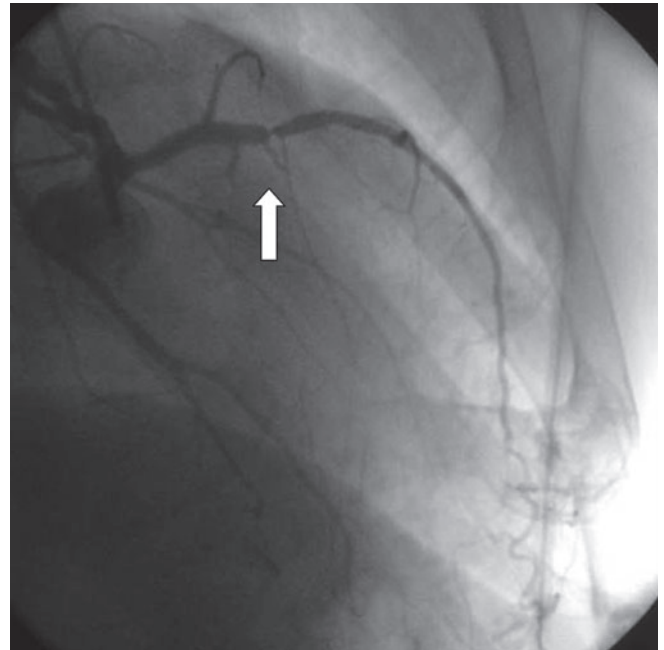


Рис. 1. Коронарограмма ЛКА. Стрелкой показан стеноз ДВ

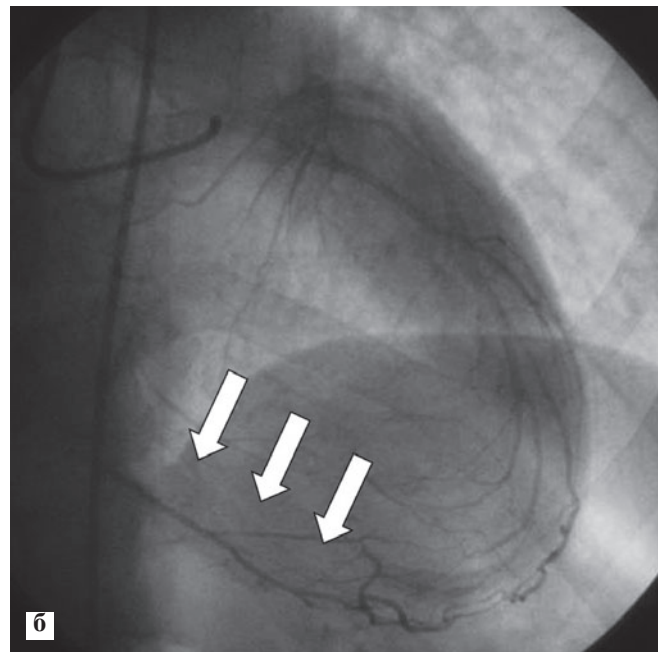
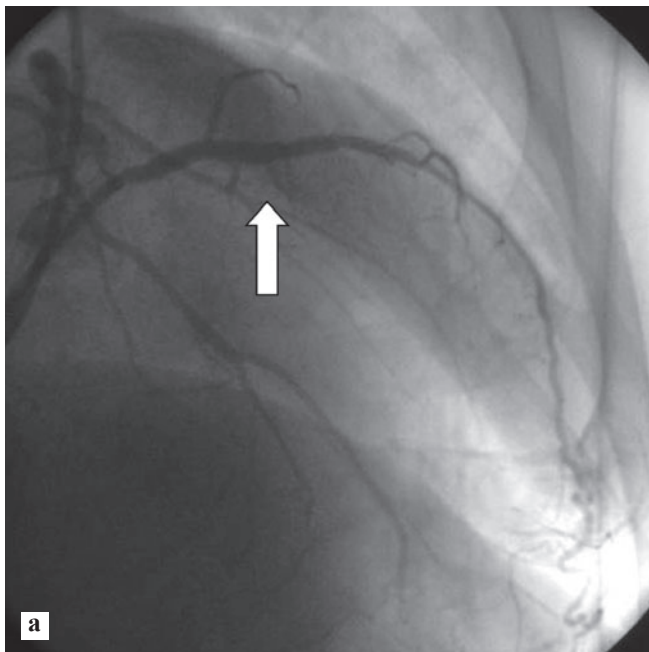


Рис. 2. Коронарограмма ЛКА: а – стрелкой показана зона имплантации стента в ДВ; б – стрелками показано ретроградное контрастирование ветвей ПКА

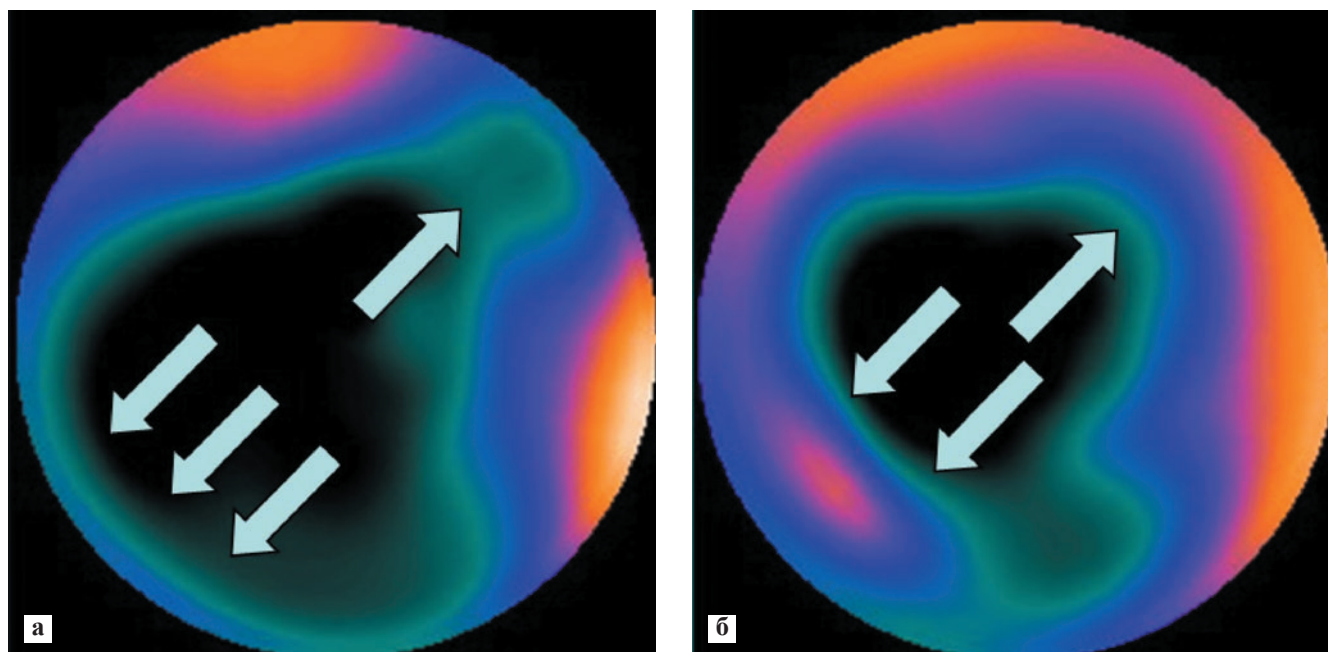


Рис. 3. Характер изменения перфузии миокарда ЛЖ в результате реваскуляризации: а – до ЧКВ стрелками указано глубокое снижение перфузии; б – после ЧКВ стрелками указано улучшение перфузии в бассейне ПМЖВ и особенно в бассейне ПКА

процедуры по данным ОЭКТ выявлена отчетливая динамика перфузии миокарда в бассейнах ПКА и ПМЖВ и снижение индекса гипокинеза в бассейнах этих артерий (рис. 3, 4).

В целом, анализируя полученные результаты, можно утверждать, что клинический эффект реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка сердца определяется снижением степени ишемии функционирующей сердечной мышцы. Улучшение кровоснабжения живого, гиперфункционирующего миокарда путем восстановления антеградного и увеличения ретроградного кровотока позволяет изменить в лучшую сторону гемодинамическую ситуацию (уменьшить объемы, степень регургитации, улучшить диастолическую функцию) и таким образом значительно увеличить функциональный резерв сердца.

Есть основания надеяться, что улучшение кровоснабжения может оказать благотворное влияние на восстановление функциональной активности и тяжело поврежденного миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Эффект коронарной ангиопластики ассоциируется с улучшением показателей гемодинамики в правых и левых отделах сердца, а также с повышением уровня функционального состояния миокарда.
- Клинический результат коронарной ангиопластики у больных ИКМП III–IV ФК не зависит от

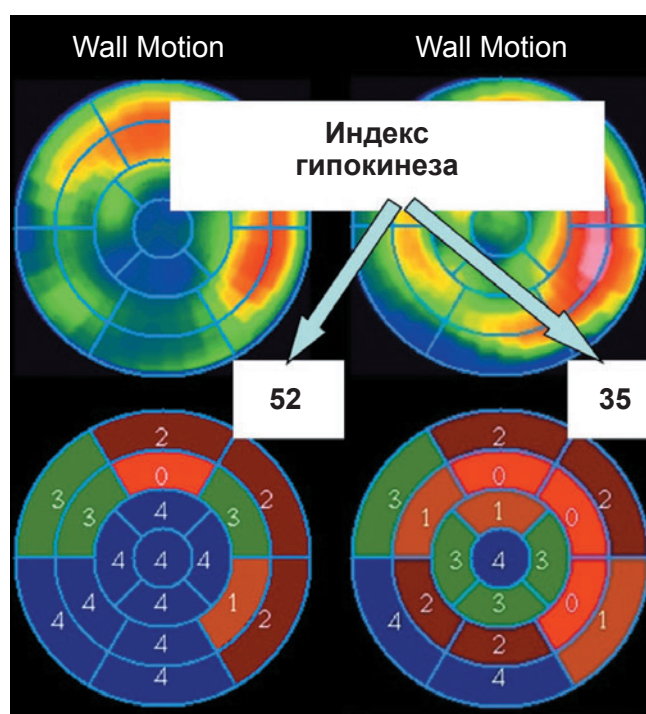


Рис. 4. Характер изменения движения стенки ЛЖ в результате реваскуляризации (слева – до ЧКВ, индекс гипокинеза 52, справа – после ЧКВ, индекс гипокинеза 35)

полноты восстановления коронарного русла и исходного уровня общего нарушения перфузии миокарда. В нашем случае можно говорить об обратимой ишемии функционирующего миокарда, способного ответить на увеличение кровотока в ближайшие дни после реваскуляризации.

- Степень развития коллатерального кровотока и состояние дистального русла являются факторами сосудистого компонента, определяющего клинический результат вмешательства. Представленная когорта пациентов имеет тяжелое многоуровневое поражение сердечной мышцы в сочетании с изменениями коронарного русла, требующими разработки новых подходов к его восстановлению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guidelines on myocardial revascularization. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010; 38: 1–52.
2. Schinkel A.F., Bax J.J., Delgado V., Poldermans D., Rahimtoola S.H. Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am. J. Med.* 2010; Nov. 123 (11): 978–986.
3. Миронков А.Б., Покатилов А.А., Рядовой И.Г., Остроумов Е.Н., Честухин В.В. Коронарная ангиопластика у потенциальных реципиентов донорского сердца. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2007; 3: 66–76.
4. Kwon D.H., Hachamovitch R., Popovic Z.B. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation*. 2012; 126: 11 Suppl 1: 3–8.
5. Lorusso R., La Canna G., Ceconi C. Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 937–948.
6. Pagley P.R., Beller G.A., Watson D.D. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation*. 1997; 96: 793–800.
7. Jones E.L., Weintraub W.S. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 227–237.
8. Ennker J., Bauer S., Ennker I.C. Revascularization surgery as a treatment concept for heart failure. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2013; 5 (2): 89–97.
9. Fox K., Garcia M.A. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
10. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity

of coronary artery disease. *Eurointervention*. 2005; 1: 219–227.

11. Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *ЖСН*. 2012; 5: 287–309.

REFERENCES

1. Guidelines on myocardial revascularization. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2010; 38: 1–52.
2. Schinkel A.F., Bax J.J., Delgado V., Poldermans D., Rahimtoola S.H. Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am. J. Med.* 2010; Nov. 123 (11): 978–986.
3. Mironkov A.B., Pokatilov A.A., Rjadovoj I.G., Ostroumov E.N., Chestukhin V.V. Coronary angioplasty at potential recipients of donor heart. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija*. 2007; 3: 66–76 (in rus).
4. Kwon D.H., Hachamovitch R., Popovic Z.B. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation*. 2012; 126: 11 Suppl 1: 3–8.
5. Lorusso R., La Canna G., Ceconi C. Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 937–948.
6. Pagley P.R., Beller G.A., Watson D.D. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation*. 1997; 96: 793–800.
7. Jones E.L., Weintraub W.S. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 227–237.
8. Ennker J., Bauer S., Ennker I.C. Revascularization surgery as a treatment concept for heart failure. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* 2013; 5 (2): 89–97.
9. Fox K., Garcia M.A. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
10. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention*. 2005; 1: 219–227.
11. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Pressure of filling of the left ventricle: mechanisms of development and ultrasonic assessment. *Serdechnaya nedoststochnost*. 2012; 5: 287–309 (in rus).

КОРРЕКЦИЯ ПОРОКОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Белокуров Д.А.¹, Семеновский М.Л.¹, Мойсюк Я.Г.^{2, 3}

¹ Отделение кардиохирургическое № 1 (зав. – проф. М.Л. Семеновский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка возможности протезирования клапанов сердца у реципиентов почечного трансплантата с позиции безопасности для функции трансплантата. **Материалы и методы.** Протезирование клапанов сердца при функционирующем трансплантате почки с удовлетворительной его функцией было выполнено 5 пациентам. Средний возраст пациентов, среди которых было 2 (40%) мужчин и 3 (60%) женщин, на момент проведения операции на сердце составил $38,8 \pm 12,6$ года. Интервал между почечной трансплантацией и операцией на сердце составил $40,3 \pm 44,1$ (от 2 до 120) месяца. До проведения трансплантации почки все пациенты находились на заместительной почечной терапии программным гемодиализом в течение $50,2 \pm 48,6$ месяца. У 4 из 5 пациентов причиной порока сердца явился инфекционный эндокардит. **Результаты.** Среднее время ИК составило $81,2 \pm 21,7$ мин, среднее время пережатия аорты – $63,6 \pm 20,9$ мин и гипотермия во время ИК – $29,2 \pm 3,2$ °С. Всем пациентам были имплантированы двустворчатые механические протезы «МедИнж-2» и «CarboMedics». Все 5 пациентов в удовлетворительном состоянии выписаны из стационара. Средняя длительность послеоперационного периода составила $14,2 \pm 3,4$ суток. У всех пациентов отмечено относительно гладкое течение после операции, без инфекционных осложнений, с удовлетворительной функцией почечного трансплантата и протезов клапанов сердца. В отдаленном периоде у четырех пациентов функция протеза и трансплантата удовлетворительная в сроки наблюдения 5 лет, 3 года и 6 месяцев после операции. **Заключение.** Наш опыт показывает возможность успешной коррекции пороков сердца в условиях ИК у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, протезирование клапанов сердца.

SURGICAL CORRECTION OF HEART VALVE DISEASE WITH CARDIOPULMONARY BYPASS IN PATIENTS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Belokurov D.A.¹, Semenovskiy M.L.¹, Moysyuk Y.G.^{2, 3}

¹ Cardiac surgery division № 1 (Head – prof. M.L. Semenovskiy) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V. I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

³ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim. Evaluation of the possibility heart valve replacement in renal transplant recipients from a position of safety for graft function. **Materials and methods.** 5 patients, heart valve replacement was performed with a functioning kidney transplant at a satisfactory its function. The average age of patients at the time of cardiac surgery was $38,8 \pm 12,6$ years, among whom were two (40%) men and 3 (60%) women. The interval between renal transplantation and heart surgery was $40,3 \pm 44,1$ (2 to 120) months. Prior to kidney transplantation, all patients were on renal replacement therapy with hemodialysis program for $50,2 \pm 48,6$ months. In 4 of the 5 patients of heart disease was the cause of infective endocarditis. **Results.** Average time IR was $81,2 \pm 21,7$ minutes, the average time of aortic clamping $63,6 \pm 20,9$ minutes and hypothermia during CPB $29,2 \pm 3,2$ °C. All patients were implanted with double-leaf mechanical prostheses "MedEng-2" and "SarboMedics". All 5 patients in satisfactory condition were discharged from the hospital. The average duration of the postoperative period was $14,2 \pm 3,4$ days. All patients had relatively smooth flow after surgery, no infectious complications, a satisfactory renal transplant function and prosthetic heart valves. In the late period in four patients and transplant graft function is satisfactory in terms of the observation of 5 years, 3 years and 6 months after surgery. **Conclusion.** Our experience shows the possibility of successful correction of heart defects in IR in renal transplant recipients.

Key words: kidney transplantation, heart valve replacement.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

На сегодняшний день трансплантация почки и коррекция пороков сердца в условиях ИК при лечении пациентов с пороками сердца и терминальной стадией ХПН получают все большее распространение [1]. Вместе с тем число сообщений, посвященных данной проблеме, невелико, и остается целый ряд нерешенных вопросов [2]. Особенно это касается операций на сердце в условиях ИК у реципиентов почечного трансплантата. В этом случае основной проблемой является сохранение функции трансплантата, поскольку при проведении ИК создаются условия, при которых может развиваться почечная дисфункция [2].

Цель исследования: оценка возможности протезирования клапанов сердца у реципиентов почечного трансплантата с позиции безопасности для функции трансплантата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в отделении реконструктивной хирургии приобретенных заболеваний сердца ФГБУ

«ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» выполнено 50 операций на сердце в условиях ИК у больных с хронической почечной недостаточностью, 39 из которых получали заместительную почечную терапию программным гемодиализом и 11 пациентов являлись реципиентами почечного трансплантата. Из этих 11 у 6 больных к моменту проведения операции на сердце развилась дисфункция трансплантата, и они вернулись на программный гемодиализ. В 5 случаях протезирование клапанов сердца было выполнено при функционирующем трансплантате с удовлетворительной его функцией. Эта небольшая группа пациентов анализируется в данном исследовании.

Средний возраст пациентов, среди которых было 2 (40%) мужчин и 3 (60%) женщины, на момент проведения операции на сердце составил $38,8 \pm 12,6$ года. Интервал между трансплантацией почки и операцией на сердце составил $40,3 \pm 44,1$ (от 2 до 120) месяца. Одному пациенту трансплантация почки до операции на сердце была выполнена дважды. До проведения трансплантации почки все

Белокуров Денис Александрович – врач-хирург отделения реконструктивной хирургии и заболеваний сердца (зав. – проф. М.Л. Семеновский) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Семеновский Моисей Львович* – д. м. н., профессор, заведующий отделением реконструктивной хирургии и заболеваний сердца того же центра. *Мойсюк Ян Геннадьевич* – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации печени и почки того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С. В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Белокуров Денис Александрович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел. 8 (495) 190-36-82. E-mail: den.belokurov@yandex.ru

Belokurov Denis Aleksandrovich – surgeon of Reconstructive surgery and heart disease division (Head – professor M.L. Semenovskiy), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation. *Semenovskiy Moses Lvovich* – prof., Head of Reconstructive surgery and heart disease division, at the same center. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, at the same center; professor of Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Belokurov Denis Aleksandrovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8 (495) 190-36-82. E-mail: den.belokurov@yandex.ru

пациенты находились на заместительной почечной терапии программным гемодиализом в течение $50,2 \pm 48,6$ месяца. Причины развития терминальной стадии почечной недостаточности представлены в таблице 1.

Таблица 1

Причины развития терминальной стадии почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии программным гемодиализом

Причина	Число пациентов
Хронический гломерулонефрит	4
Лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит	1
Всего	5

У 4 из 5 пациентов причиной порока сердца явился инфекционный эндокардит. Особенностью и дополнительным фактором риска у этих пациентов являлось применение иммуносупрессивной терапии, в частности глюкокортикоидов. У всех пациентов было отмечено поражение одного – митрального или аортального – клапана сердца. Инфекционный эндокардит аортального клапана был диагностирован у 3 пациентов, митрального клапана – у 1 пациента, и у 1 пациента – атеросклеротический аортальный стеноз с кальцинозом аортального клапана 3-й степени, у этого пациента отмечалось наличие сопутствующей ИБС. Коронарография, проведенная у этого пациента до операции, продемонстрировала наличие значимого поражения ($\geq 70\%$) ПМЖВ.

При клинической оценке тяжести состояния больных по классификации стадий недостаточности кровообращения по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и функциональному состоянию пациентов согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) все пациенты имели НК II А стадии и III ФК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование, которое продемонстрировало дилатацию левых отделов, легочную гипертензию, снижение сократительной способности ЛЖ у всех больных, наличие гипертрофии миокарда у 4 больных. Все пациенты с инфекционным эндокардитом аортального клапана имели 3-ю степень регургитации на клапане с наличием как крупных болтающихся, так и мелких кальцинированных вегетаций на створках. Из этих больных у одного пациента, а также у одного пациента с атеросклеротическим аортальным пороком наблюдалась относительная митральная недостаточность 1-й степени. У одного пациента с инфекционным

эндокардитом митрального клапана была отмечена 3-я степень регургитации на митральном клапане с наличием крупных вегетаций на передней створке с перфорацией последней.

Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Всем пациентам обследование проводилось с применением лабораторных (общий и биохимический анализы крови, электролиты) методов исследования. Предоперационные значения показателей электролитного состава, общеклинического и биохимического анализов крови, на которые мы в первую очередь обращали внимание при поступлении в отделение пациентов на ПГ, ПАПТ и с функционирующим почечным трансплантатом, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные предоперационных лабораторных показателей оперированных пациентов

Показатель	Значение
Нб (г/л)	$110,5 \pm 13,2$
Эритроциты ($10^{12}/л$)	$3,5 \pm 0,6$
Тромбоциты ($10^9/л$)	$251,5 \pm 38,2$
Мочевина (ммоль/л)	$12,9 \pm 3,8$
Креатинин (мкмоль/л)	$143,5 \pm 72,3$
Общий белок (г/л)	$66,5 \pm 9,5$
K^+ (ммоль/л)	$3,9 \pm 0,2$

Согласно данным таблицы, больные в исследуемой группе при поступлении имели анемию с существенным снижением гемоглобина и эритроцитов, азотемию и гипопропротеинемию, при этом уровень тромбоцитов и калия оставался в пределах допустимых величин. Функция почечного трансплантата перед операцией была удовлетворительной у всех пациентов. У 4 пациентов с инфекционным эндокардитом до операции назначались антибиотики широкого спектра, дозировка которых контролировалась с учетом клиренса креатинина.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Искусственное кровообращение проводилось по общепринятой методике. После канюляции аорты и полых вен, по достижении целевых значений АСТ, которое поддерживали в пределах 400–500 секунд, начинали ИК. Среднее перфузионное давление поддерживалось в пределах 60–90 мм рт. ст., по возможности без использования вазопрессоров. С целью поддержания темпа диуреза назначалась почечная доза допамина (3 мкг/кг/мин). Наиболее ответственным считали завершающий этап ИК, когда необходимо было достичь максимально возможной нормализации уровня гемоглобина, общего белка, параметров кислотно-основного состояния

и электролитного баланса. Перевод больных на самостоятельное кровообращение проводили на фоне нормо- или умеренной гиперволемии (ЦВД 10–13 мм рт. ст.) с назначением мочегонных препаратов и контролем за темпом диуреза. Среднее время ИК составило $81,2 \pm 21,7$ мин, среднее время пережатия аорты – $63,6 \pm 20,9$ мин и гипотермия во время ИК – $29,2 \pm 3,2$ °С. У троих пациентов защита миокарда осуществлялась применением кардиopleгического раствора на основе крови и у двоих – раствором «Консол».

Хирургическая техника и тактика не отличались от общепринятых у пациентов с нормальной функцией почек. Спектр выполненных оперативных вмешательств включал протезирование аортального клапана в 4 случаях, протезирование митрального клапана в 1 случае. При этом в 1 случае аортальное протезирование сочеталось с аорто-коронарным шунтированием. Всем пациентам были имплантированы двустворчатые механические протезы «МедИнж-2» и «CarboMedics». Всего в аортальную позицию имплантирован 1 протез «CarboMedics-23», 1 протез «МедИнж-29» и 2 протеза «МедИнж-23»; в митральную позицию – 1 протез «МедИнж-23».

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Экстубация трахеи у всех пациентов была произведена в операционной. В 1-е сутки после операции все больные были переведены из отделения реанимации. С целью поддержания достаточной перфузии почечного трансплантата в плановом порядке проводилось пролонгированное внутривенное введение почечной дозы допамина, которое продолжалось в течение первых суток после перевода из отделения реанимации. Для поддержания адекватного диуреза назначались диуретики. Нефротоксичные препараты были исключены. У всех пациентов проводился постоянный мониторинг функции почек, который включал ежедневный контроль темпа диуреза (не менее 1000 мл/сутки) и контроль креа-

тинина и мочевины в течение первых 5 суток после операции. У всех пациентов в течение первых 3 послеоперационных суток наблюдалось незначительное повышение креатинина с восстановлением исходных значений к 5-м суткам после операции при сохранении достаточного темпа диуреза на фоне назначения мочегонных и применения почечных доз катехоламинов (рис. 1).

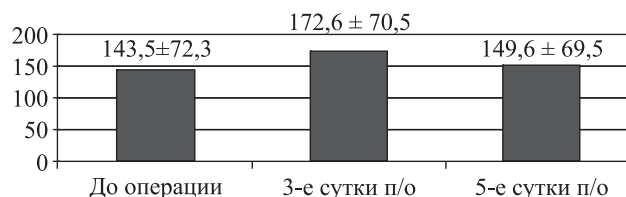


Рис. 1. Колебания периоперационного уровня креатинина, ммоль/л

Все 5 пациентов в удовлетворительном состоянии были выписаны из стационара. Средняя длительность послеоперационного периода составила $14,2 \pm 3,4$ суток. У всех пациентов отмечено относительно гладкое течение после операции, без инфекционных осложнений, с удовлетворительной функцией почечного трансплантата и протезов клапанов сердца.

В отдаленном периоде, через 10 лет после операции, умер 1 пациент. Причиной смерти являлся уросепсис. У четырех пациентов функция протеза и трансплантата удовлетворительная в сроки наблюдения 5 лет, 3 года и 6 месяцев после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликовано значительное число докладов, в которых оценивалось влияние искусственного кровообращения на функцию почечного трансплантата (табл. 3).

Как показано в таблице, исходы кардиохирургических операций у реципиентов почечного трансплантата за последние 20 лет значительно улучшились [3–10]. Как правило, риск послеоперационных

Таблица 3

Клинические исследования результатов операций на сердце у реципиентов почечного трансплантата

Автор	Год публикации	Число пациентов	Операция	Госпитальная летальность	Отдаленная выживаемость
Bolman [3]	1984	14	АКШ, ПКС	14%	79% (31 месяц)
De Meyer [4]	1991	13	АКШ	11%	85% (3 года)
Dresler [5]	1997	45	АКШ, ПКС	8,8%	85% (5 лет)
Mitruka [6]	1997	40	АКШ, ПКС	5%	84,2% (22 месяца)
Ferguson [7]	1999	45	АКШ, ЧКБАП	н/о	78% (3 года)
Reddy [8]	2002	26	АКШ, ПКС	7,7%	69% (38 месяцев)
Ono [9]	2002	55	АКШ, ПКС	5,5%	72,2% (3 года)
Herzog [10] (данные USRDS по США)	2004	1100	АКШ	9,4%	74,4% (2 года)

инфекционных осложнений у данных пациентов связан с проведением постоянной иммуносупрессивной терапии [6]. В нашем исследовании отсутствие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, по всей видимости, связано с адекватной схемой антибиотикотерапии, с назначением антибактериальных препаратов до операции у больных с инфекционным эндокардитом и контролем иммуносупрессии. Хроническая почечная дисфункция, которая может быть у реципиентов почечного трансплантата, подвергающихся операции на сердце, увеличивает риск почечной недостаточности после сердечной операции [6]. Даже без наличия выраженной почечной дисфункции трансплантат уязвим к ишемическому, реперфузионному повреждению и системному воспалительному ответу, вызванному искусственным кровообращением. Изменение уровней креатинина в течение 5 послеоперационных суток показало незначительное влияние операции на почечную функцию. Однако возможно необратимое повреждение почечного трансплантата [6]. Поэтому поддержанию адекватной почечной перфузии и диуреза и контролю иммуносупрессии необходимо придавать особое значение у данной категории пациентов. Маркером повреждения трансплантата является постоянное повышение уровней креатинина после 3 послеоперационных суток [2]. В нашей серии повышение уровней мочевины и креатинина к 3-м послеоперационным суткам наблюдалось у всех пациентов с последующим снижением практически до исходных значений к 5-м суткам после операции. Такие факторы, как предоперационный уровень клубочковой фильтрации, поражение митрального клапана и недостаточность ЛЖ объединяются как независимые факторы риска ранней хирургической смертности в этой популяции пациентов. С целью снижения риска операции ряд авторов рекомендует как можно раньше проводить операцию на сердце, до развития сердечной и почечной декомпенсации [2, 8, 9].

В литературе доложенные величины госпитальной летальности у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом, подвергшихся открытой операции на сердце, составляют 5–14%, отдаленной выживаемости – 72–85%, при этом летальные исходы в отдаленном периоде у ряда больных были связаны с нарушением функции трансплантата [3–10]. В нашей серии случаев госпитальной летальности не было, а в отдаленном периоде, в сроки наблюдения до 8 лет, нарушения функции трансплантата не отмечалось, что сопоставимо с данными мировой литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с функционирующим почечным трансплантатом, подвергшиеся открытой операции

на сердце, имеют приемлемые величины смертности и осложнений. Диагностические исследования и необходимые этим больным операции на сердце должны быть выполнены в кратчайшие сроки после появления первых симптомов болезни сердца. Наш опыт показывает возможность успешной коррекции пороков сердца в условиях ИК у реципиентов почечного трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dresler C., Uthoff K., Wahlers T., Kliem V., Schäfers J., Oldhafer K., Borst H.* Open heart operations after renal transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 143–146.
2. *Li Zhang, Garcia J.M., Hill P.C., Haile E., Light J.A., Corso P.J.* Cardiac surgery in renal transplant recipients: Experience from Washington Hospital Center. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 1379–1384.
3. *Bolman R.M., Anderson R.W., Molina J.E. et al.* Cardiac operations in patients with functioning renal allografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88: 537–543.
4. *De Meyer M., Wyns W., Dion R., Khouru G., Pirson Y., van Ypersele de Strihou C.* Myocardial revascularization in patients on renal replacement therapy. *Clin. Nephrol.* 1991; 36: 147–151.
5. *Dresler C., Uthoff K., Wahlers T. et al.* Open heart operations after renal transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63:143–146.
6. *Mitruka S.N., Griffith B.P., Kormos R.L. et al.* Cardiac operations in solid-organ transplant recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1270–1278.
7. *Ferguson E.R., Hudson S.L., Diethelm A.G., Pacifico A.D., Dean L.S., Holman W.L.* Outcome after myocardial revascularization and renal transplantation: a 25-year single-institution experience. *Ann. Surg.* 1999; 230: 232–241.
8. *Reddy V.S., Chen A.C., Johnson H.K. et al.* Cardiac surgery after renal transplantation. *Am. Surg.* 2002; 68: 154–158.
9. *Ono M., Wolf R.K., Angouras D.C., Brown D.A., Goldstein A.H., Michler R.E.* Short- and long-term results of open heart surgery in patients with abdominal solid organ transplant. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 1061–1072.
10. *Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation.* 2004; 109: 2866–2871.

REFERENCES

1. *Dresler C., Uthoff K., Wahlers T., Kliem V., Schäfers J., Oldhafer K., Borst H.* Open heart operations after renal transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 143–146.
2. *Li Zhang, Garcia J.M., Hill P.C., Haile E., Light J.A., Corso P.J.* Cardiac surgery in renal transplant recipients: Experience from Washington Hospital Center. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 1379–1384.

3. Bolman R.M., Anderson R.W., Molina J.E. et al. Cardiac operations in patients with functioning renal allografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984; 88: 537–543.
4. De Meyer M., Wyns W., Dion R., Khouru G., Pirson Y., van Ypersele de Strihou C. Myocardial revascularization in patients on renal replacement therapy. *Clin. Nephrol.* 1991; 36: 147–151.
5. Dresler C., Uthoff K., Wahlers T. et al. Open heart operations after renal transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63:143–146.
6. Mitruka S.N., Griffith B.P., Kormos R.L. et al. Cardiac operations in solid-organ transplant recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 1270–1278.
7. Ferguson E.R., Hudson S.L., Diethelm A.G., Pacifico A.D., Dean L.S., Holman W.L. Outcome after myocardial revascularization and renal transplantation: a 25-year single-institution experience. *Ann. Surg.* 1999; 230: 232–241.
8. Reddy V.S., Chen A.C., Johnson H.K. et al. Cardiac surgery after renal transplantation. *Am. Surg.* 2002; 68: 154–158.
9. Ono M., Wolf R.K., Angouras D.C., Brown D.A., Goldstein A.H., Michler R.E. Short- and long-term results of open heart surgery in patients with abdominal solid organ transplant. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21: 1061–1072.
10. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation.* 2004; 109: 2866–2871.

ЧРЕСКОЖНОЕ ТРАНСФЕМОРАЛЬНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК МЕТОД ОБЪЕМНОЙ РАЗГРУЗКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНО-АРТЕРИАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

Попцов В.Н.¹, Спирина Е.А.¹, Слободяник В.В.², Захаревич В.М.^{3, 4}, Еремеева О.А.¹, Масютин С.А.¹

¹ Отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (зав. – проф. В.Н. Попцов) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отделение кардиохирургии № 2 (зав. – член-корр. РАМН, проф. Д.В. Шумаков) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Отделение кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Р.Ш. Саитгареев) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, профессор С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. В.П. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель работы: оценка эффективности объемной разгрузки левого желудочка (ЛЖ) при проведении периферической ВА ЭКМО путем дополнительного чрескожного трансфemorального дренирования левого предсердия (ЛП). **Материалы и методы.** Обследовали 33 потенциальных реципиентов сердца – 6 (18,2%) женщин и 27 (81,8%) мужчин в возрасте $46,2 \pm 3,7$ года, у которых применили периферическую вено-артериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ВА ЭКМО) в качестве предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Показаниями для чрескожного дренирования ЛП считали наличие одного или нескольких клинико-инструментальных проявлений застоя крови в малом круге кровообращения и развитие отека легких, несмотря на адекватную объемную скорость экстракорпорального кровотока и оптимальную разгрузку правых отделов сердца. К разработанному варианту дренирования ЛП при проведении периферической ВА ЭКМО относили установку дополнительной дренажной стандартной венозной ЭКМО-канюли (15, 17 или 19 F), проведенной через бедренную вену в восходящем направлении в правое предсердие и затем непосредственно через межпредсердную перегородку в полость ЛП. **Результаты.** У 20 (60,6%) из 33 обследованных потребовалось раннее ($n = 10$; 50%) или отсроченное ($n = 10$; 50%) трансфemorальное дренирование ЛП. Через 1 ч после начала дренирования ЛП ($1,5 \pm 0,2$ л/мин) выявили уменьшение ($p < 0,05$) ДЛА ср. и ЗДЛА и снижение дозировок кардиотонических препаратов. Объем дренирования крови из ЛП составил $1,5 \pm 0,2$ л/мин. У 18 из 20 пациентов выполнили ТС. 16 (88,9%) из 18 реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО были выписаны из стационара. У данной категории реципиентов продолжительность послеоперационной ИВЛ составила $1,5–11,0$ ($7,2 \pm 1,5$) ч, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – $6,7 \pm 0,8$ суток. **Заключение.** Чрескожное трансфemorальное дренирование левого ЛП является эффективным и безопасным методом профилактики возникновения и купирования отека легких, развивающегося на фоне периферической ВА ЭКМО.

Ключевые слова: ВА ЭКМО, отек легких, дренирование левого предсердия, трансплантация сердца.

LEFT VENTRICLE UNLOADING BY PERCUTANEOUS TRANSFEMORAL TRANSSEPTAL CANNULATION OF LEFT ATRIUM IN PATIENTS BRIDGED TO HEART TRANSPLANTATION WITH PERIPHERAL VENO-ARTERIAL EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION

Poptsov V.N.¹, Spirina E.A.¹, Slobodjannik V.V.², Zakharevich V.M.^{3, 4}, Ereemeeva O.A.¹, Masiutin S.A.¹

¹ Department of anaesthesiology and intensive therapy (Head – prof. V.N. Poptsov) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

² Division of cardiac Surgery № 2 (Head – corresponding member of RAMSci, prof. D.V. Shumakov) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

³ Division of cardiac Surgery № 3 (Head – prof. R.S. Saitgareev) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

⁴ Chair of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

Aim. Peripheral VA ECMO is effective method of circulatory support in heart transplant candidates with life threatening CHF. However this type of extracorporeal life support may be complicated by pulmonary congestion (“white lung”) as a result of left ventricle (LV) dilatation and volume overload. Difference approach proposed for LV unloading following VA ECMO circulatory support. We report our experience of LV unloading by percutaneous introduced of supplement drainage cannula in the left atrium (LA) through the femoral vena and interatrial septum. **Material and methods.** In this study was included 33 heart transplant candidates (6/27 F/M, age 46.2 ± 3.7 yrs) on peripheral VA ECMO support. For LV unloading we used supplement standard venous ECMO-cannula (15–19 F) percutaneous introduced in LA through the femoral vena of conterlateral leg and connected to the venous line of ECMO circuit. **Results.** To 20 (60.6%) from 33 patients needed of early (n = 10) or delayed (n = 10) LA drainage. After beginning of LV drainage we noted of significant (p < 0.05) decreasing of PAWP from 31 ± 3 to 14 ± 3 mm Hg and resolution of pulmonary edema. Mean blood flow on LA cannula was 1.5 ± 0.2 l/min. To 18 (90%) from 20 patients was successfully bridged to heart transplantation. Duration VA ECMO before OHT was 8.6 ± 1.7 days. 16 (88.9%) recipients were discharged from hospital. **Conclusion.** Active LA drainage is as effective tool of LV unloading and protection of pulmonary congestion and edema in patients bridged to heart transplantation by peripheral VA ECMO.

Key words: ECMO, pulmonary edema, left atrium decompression, heart transplantation.

Попцов Виталий Николаевич – д. м. н., заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье). Спирина Екатерина Александровна – врач анестезиолог-реаниматолог того же отделения. Еремеева Ольга Александровна – врач анестезиолог-реаниматолог того же отделения. Масютин Сергей Александрович – клинический ординатор того же отделения. Слободяник Владимир Владимирович – врач кардиохирург отделения кардиохирургии № 2 (зав. – член-корр. РАМН, проф. Д.В. Шумаков) того же центра. Захаревич Вячеслав Мефодиевич – д. м. н., врач кардиохирург отделения кардиохирургии № 3 (зав. – проф. Р.Ш. Сaitгareев) того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, профессор С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. В.П. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон +7-963-644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

Poptsov V.N. – doct. of med. Sci, prof, deputy director for high technology programs implementation, head of Department of anaesthesiology and intensive therapy of Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs. Spirina Ekaterina Aleksandrovna – physician anesthesiologist of the same department. Ereemeeva Olga Aleksandrovna – physician anesthesiologist of the same department. Masiutin Sergey Aleksandrovich – clinical intern of the same department. Slobodjannik Vladimir Vladimirovich – physician heart surgeon of the same center. Zakharevitch Vyacheslav Mefodievich – M. D., physician heart surgeon of the same center.

For correspondence: Poptsov V.N. Address: Schukinskaya 1, 123182.

Tel. +7-963-644-96-39. E-mail: poptsov_vit@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ВА ЭКМО) все чаще стала применяться в качестве метода предтрансплантационной поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца [1]. Отдельные трансплантационные центры используют периферическую ВА ЭКМО как основной метод временной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной трансплантации сердца (ТС) [2]. Удовлетворительные показатели ранней и отдаленной выживаемости после ТС, выполненной с предтрансплантационной ВА ЭКМО, указывают на обоснованность ее применения у пациентов с дооперационным статусом, соответствующим 1-му или 2-му уровню по шкале INTERMACS, когда применение систем длительной механической поддержки кровообращения признается нецелесообразным из-за высокого риска неблагоприятного (летального) исхода.

Недавно опубликованные сообщения и клинические исследования показывают положительные стороны периферической методики проведения ВА ЭКМО, а также указывают на возможные осложнения и ограничения использования этого метода вспомогательного кровообращения у потенциальных реципиентов сердца и других категорий кардиохирургических больных [3, 4].

Отсутствие адекватной гемодинамической разгрузки левого желудочка (ЛЖ) при проведении периферической ВА ЭКМО в 25–40% наблюдений может привести к развитию застоя крови в малом круге кровообращения и клинико-рентгенологическим проявлениям отека легких, а тяжелых случаях и к легочному кровотечению, что может негативно повлиять на результативность ее применения [5]. В настоящее время предложено несколько методик объемной разгрузки ЛЖ при проведении периферической ВА ЭКМО, включая использование миниинвазивных и хирургических методов его дополнительного дренирования [6]. Учитывая имеющийся опыт пункций межпредсердной перегородки через трансфеморальный доступ при выполнении изоляции легочных вен у пациентов с тахикардиями, мы предположили, что дренирование левого предсердия (ЛП) через межпредсердную перегородку дренажной венозной ЭКМО-канюлей (15–19 F), проведенной из бедренной вены и соединенной с венозной магистралью экстракорпорального контура, может обеспечить адекватную объемную разгрузку левых отделов сердца при проведении периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в неотложном выполнении ТС. Ранее была продемонстрирована возможность трансептального дренирования ЛП

посредством дополнительной дренажной венозной канюли с целью разгрузки левых отделов сердца при ВА ЭКМО [7].

Целью исследования явилась оценка эффективности объемной разгрузки ЛЖ при проведении периферической ВА ЭКМО путем дополнительного чрескожного трансфеморального дренирования левого предсердия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа применения периферической ВА ЭКМО в качестве механической поддержки кровообращения у потенциальных реципиентов сердца, нуждающихся в неотложной трансплантации (статус UNOS 1A), была начата в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова в апреле 2011 г. В исследование включили 33 потенциальных реципиентов сердца: 6 (18,2%) женщин и 27 (81,8%) мужчин в возрасте $46,2 \pm 3,7$ года.

Основной патологией у 23 из 33 (69,7%) реципиентов явилась дилатационная кардиомиопатия, у 5 (15,2%) – ИБС, у 4 (12,1%) – необратимая дисфункция сердечного трансплантата, у 1 (3,0%) – декомпенсированный порок аортального клапана. На основании данных исследования центральной гемодинамики, предшествовавшего включению пациентов в лист ожидания, ЛП IA ст. (классификация НИИТиИО) диагностировали у 15 (45,5%) реципиентов, IB ст. – у 17 (51,5%), 2-ю ст. – у 1 (3,0%). При этом значение транспульмонального градиента составило $12,7 \pm 1,7$ мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления – $4,4 \pm 1,2$ ед. Вуда.

Показаниями к началу применения периферической ВА ЭКМО у потенциальных реципиентов сердца являлась прогрессирующая жизнеугрожающая декомпенсация сердечной недостаточности, клинико-лабораторными проявлениями которой считали: систолическое АД <90 мм рт. ст., среднее АД <60 мм рт. ст., давление правого предсердия (ДПП) >10 мм рт. ст., заклинивающее давление легочной артерии (ЗДЛА) >25 мм рт. ст., индексированный ударный объем (ИУО) <25 мл/м², сердечный индекс (СИ) $<1,8$ л/мин/м², допамин/добутамин $>7,5$ мкг/кг/мин или потребность в адреналине, олигурия ($<1,0$ мл/кг/ч за последние 6 ч), креатинин >120 мкмоль/л, мочевины >12 ммоль/л, общий билирубин >30 мкмоль/л, лактат крови >4 ммоль/л, нарастание общей слабости, акроцианоз (как проявление нарушения периферической микроциркуляции), одышка в покое (как проявление нарастающей левожелудочковой недостаточности), наличие жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма (пароксизмальная форма желудочковой тахикардии), частое срабатывание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, наличие эпизода

эффективных реанимационных мероприятий (непрямой массаж сердца, наружная электрическая дефибрилляция), ФИ ЛЖ $<20\%$.

При принятии решения о постановке системы периферической ВА ЭКМО как метода вспомогательного кровообращения также учитывали возможность дальнейшего усугубления клинического состояния пациента и риск развития остановки сердца и системного кровообращения.

Для проведения периферической ВА ЭКМО использовали экстракорпоральный контур с гепариновым покрытием (Bioline Coating), состоящий из венозной дренажной канюли, венозной магистрали, насоса крови, мембранного оксигенатора, артериальной магистрали и артериальной возвратной канюли. Размер венозной и артериальной магистралей во всех наблюдениях составил $3/8''$. Для проведения ВА ЭКМО использовали системы вспомогательного кровообращения RotoFlow Console и Cardiohelp-i (производитель Maquet), в качестве насоса крови – отдельный (для RotoFlow Console) или встроенный (для Cardiohelp-i) центрифужный насос (производитель Maquet) объемом заполнения 32 мл. С целью осуществления экстракорпорального газообмена применили полиметилпептеный мембранный оксигенатор: PLS (площадь поверхности газообмена $1,8 \text{ м}^2$, площадь поверхности теплообмена $0,4 \text{ м}^2$, первичный объем заполнения 215 мл, производитель Maquet) или HLS (площадь поверхности газообмена $1,8 \text{ м}^2$, площадь поверхности теплообмена $0,4 \text{ м}^2$, первичный объем заполнения 240 мл, производитель Maquet). Заполнение контура ВА ЭКМО производили раствором Plasmalyte (Baxter) с добавлением 2500 Ед нефракционированного гепарина. Общий объем заполнения контура ВА ЭКМО вместе с оксигенатором составил в среднем 585–600 мл. Для поддержания оптимального температурного режима во время проведения ВА ЭКМО использовали экстракорпоральное теплообменное устройство Heater Unit 35 (производитель Maquet). Для дозирования подачи газовой воздушно-кислородной смеси (л/мин) и содержания в ней O_2 использовали смеситель газов со встроенным ротаметром Blender 1085 (производитель Medin). С целью дополнительного контроля за объемной скоростью кровотока по различным отделам экстракорпорального контура (венозная магистраль, артериальная магистраль, левопредсердная дренажная магистраль) применяли ультразвуковой флоуметр Nova Flow Ultrasonic Flowcomputer (производитель Novalung).

Во всех наблюдениях периферическую канюляцию производили открытым хирургическим способом из бедренного доступа в условиях общей анестезии, включавшей проведение ИВЛ через интубационную трубку. Для забора венозной крови в экстракорпоральный контур использовали од-

нопросветную венозную периферическую канюлю (производитель Medtronic или Maquet) размером 21, 23 или 25 F, под транспищеводным эхокардиографическим контролем устанавливаемую из трансфеморального доступа в нижнюю полую вену на уровне 3–5 см ниже ее впадения в правое предсердие.

Для возврата артериализованной крови использовали артериальную периферическую канюлю (производитель Medtronic или Maquet) размером 15, 17 или 19 F, устанавливаемую через общую бедренную артерию в восходящем, ретроградном направлении.

С целью профилактики ишемии нижней конечности производили ее селективную перфузию через отдельную артериальную канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F, устанавливаемый в просвет наружной бедренной артерии на глубину 5–8 см.

В большинстве наблюдений использовали методику туннелирования и выведения канюль через отдельные контрапертурные отверстия (рис. 1). Для периферической канюляции использовали бедренные сосуды одной нижней конечности.

С целью гипокоагуляции применили постоянную инфузию нефракционированного гепарина. Оптимальным при проведении ВА ЭКМО с объемной скоростью $>4,0$ л/мин считали уровень активированного времени свертывания крови (АВСК) 140–160 сек, при объемной скорости $<4,0$ л/мин – более 160 сек.

Клинико-инструментальными критериями адекватной разгрузки левых отделов сердца при проведении периферической ВА ЭКМО являлись: отсутствие ощущения затрудненного дыхания (диспноэ) на фоне самостоятельного дыхания; отсутствие рентгенологических признаков интерстициального или альвеолярного отека легких (феномен «белые» легкие); уровень ЗДЛА ≤ 18 мм рт. ст. Для предупреждения объемной перегрузки ЛЖ использовали



Рис. 1. Канюляция бедренных сосудов при проведении периферической ВА ЭКМО

следующие методические подходы: поддержание адекватной объемной скорости экстракорпорального кровотока, обеспечивающей волевическую разгрузку правого предсердия (ДПП < 5 мм рт. ст.); проведение активной дегидратационной терапии с целью устранения гиперволемии (диуретическая терапия; ультрафильтрация на фоне проведения заместительной почечной терапии); использование кардиотонических препаратов. Неэффективность вышеперечисленных лечебных мероприятий являлась обоснованием для дренирования левых отделов сердца.

Показаниями для чрезкожного дренирования левого предсердия считали наличие одного или нескольких клинико-инструментальных проявлений застоя крови в малом круге кровообращения и развитие отека легких, несмотря на адекватную объемную скорость экстракорпорального кровотока и оптимальную разгрузку правых отделов сердца:

- жалобы пациента на затрудненное дыхание или чувство нехватки воздуха (если находится на спонтанном дыхании);
- возникновение ажитированного состояния пациента;
- аускультативные проявления отека легких (распространенные влажные хрипы);
- рентгенологическое проявление отека легких (феномен «белые легкие»; рис. 2);
- ЗДЛА > 18 мм рт. ст.;

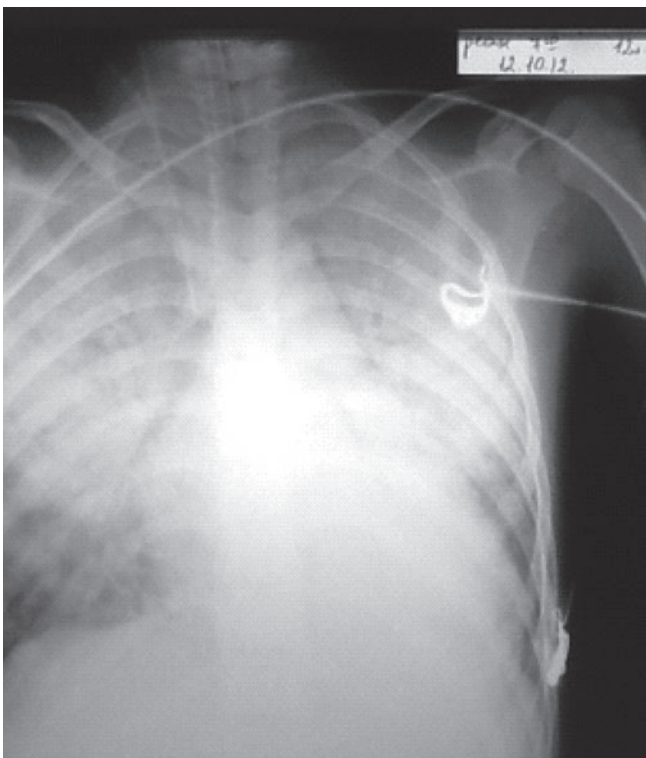


Рис. 2. Рентгенологический феномен «белые легкие» при объемной перегрузке левых отделов сердца на фоне ВА ЭКМО

- снижение оксигенации верхней части туловища (S_pO_2 или $S_aO_2 \leq 95\%$);
- необходимость применения вспомогательной искусственной вентиляции легких (ВИВЛ) через назальную или лицевую маску или перевода пациентов на ИВЛ (интубация трахеи);
- прогрессирующее ухудшение остаточной насосной функции ЛЖ: ФИ < 15% или ее снижение по сравнению с предшествующим периодом; отсутствие уменьшения или увеличение КДРЛЖ, КДОЛЖ; сохранение или прогрессирование диффузного гипокинеза миокарда ЛЖ; сохранение выраженной митральной регургитации или ее прогрессирование (>2 ст.); усиление ЭхоКГ-феномена «закрытого аортального клапана» (рис. 3);
- несмотря на адекватное дренирование правых отделов сердца (ДПП < 5 мм рт. ст.), адекватную скорость экстракорпорального кровотока (>2,2 л/мин/м²), отсутствие гиперволемии (применение диуретических препаратов или заместительной почечной терапии или ограничение инфузионно-трансфузионной терапии), использование кардиотонических препаратов в высоких дозировках (допамин/добутами >7,5 мкг/кг/мин или потребность в применении адреналина или левосимендана), уровень АДср. (60–80 мм рт. ст.).

Основным противопоказанием для дренирования левого предсердия считали наличие его тромбоза.

К разработанному варианту дренирования ЛП при проведении периферической ВА ЭКМО относили установку дополнительной дренажной канюли, проведенной через бедренную вену в восходящем направлении в правое предсердие и затем непосредственно через межпредсердную перегородку в полость ЛП. В качестве дренажной канюли использовали стандартную цельнолитую армированную бедренную венозную ЭКМО-канюлю серии Bio-Medicus® (Medtronic®) диаметром 15 (5 мм), 17 (5,7 мм) или 19 F (6,3 мм), длиной 76,2 см, с антитромботическим покрытием Carmeda Bio-Active®, с концевым коннектором 3/8'' (или 0,95 см) и внутренним интродьюсером-направителем для облегчения проведения. Размер канюли определялся антропометрическими данными пациента. Для транссептальной пункции и канюляции ЛП использовали: транссептальную пункционную иглу с металлическим стилетом, длинный интродьюсер, длинный дилататор и металлический проводник с J-образным кончиком (длина 140 см) (рис. 4).

Предварительно производили пункцию межпредсердной перегородки (транссептальная пункция) с помощью стальной транссептальной иглы со

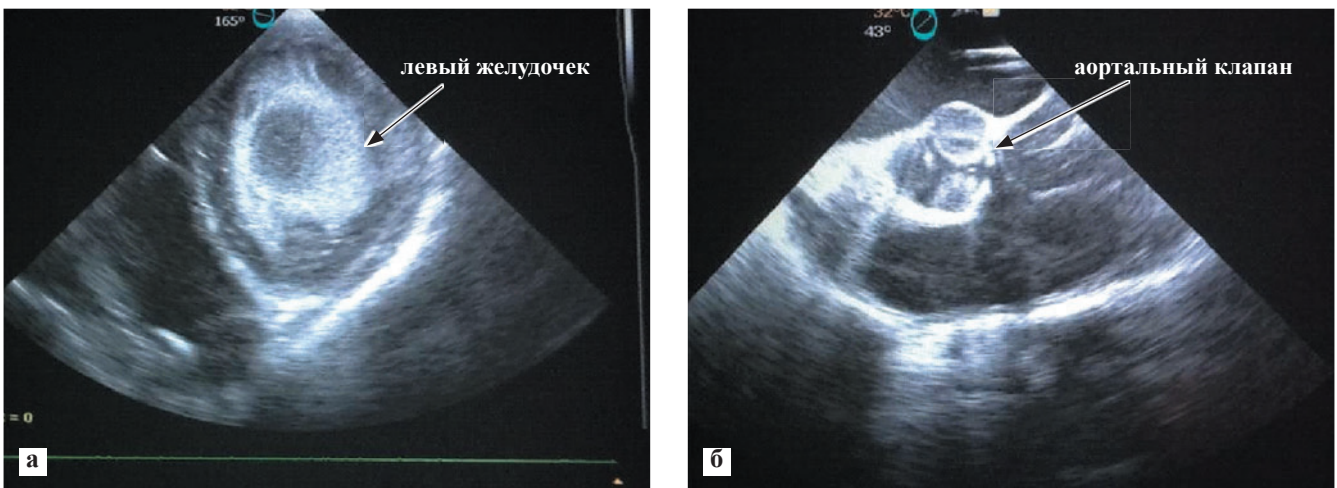


Рис. 3. Эхокардиографические феномены спонтанного контрастирования левого желудочка (а) и закрытого аортального клапана (б)

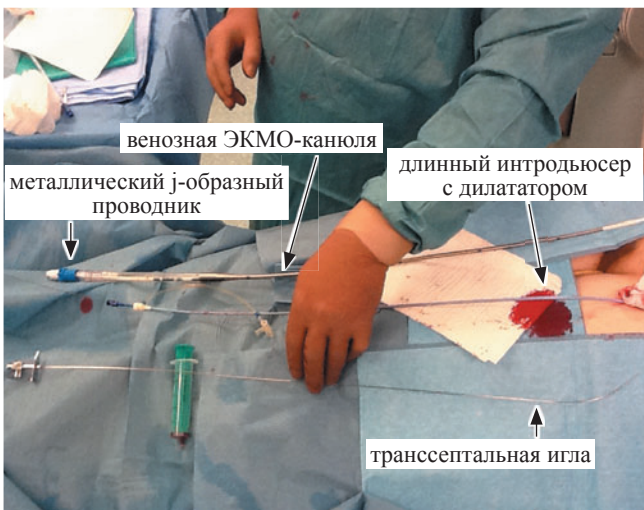


Рис. 4. Набор для транссептальной пункции и дренирования левого предсердия

стальным стилетом размерами 71, 89 или 98 см и J-образным изгибом дистальной части. Транссептальную иглу проводили через левую или правую бедренную вену противоположной месту канюляции ВА ЭКМО ноги по интродьюсеру 8F, длиной 62, 63 или 77 см, с изогнутым под 50° дистальным концом. Во всех случаях пункцию межпредсердной перегородки (МПП) производили в области овальной ямки (рис. 5).

После подтвержденной пункции МПП через пункционную иглу проводили J-образный проводник (150 см), дистальный отдел которого доходил до уровня верхней легочной вены. С целью предварительной дилатации пункционного отверстия МПП из трансфеморального доступа в полость ЛП по J-образному проводнику заводили длинный интродьюсер с дилататором (рис. 6). После преддилатации через МПП по J-образному проводнику в полость ЛП

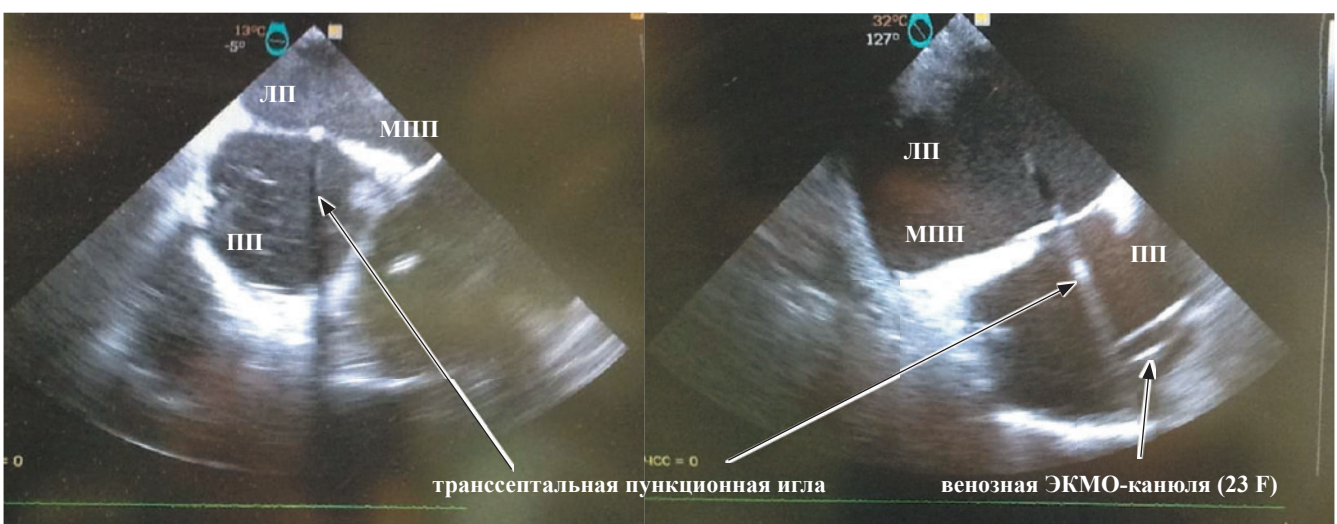


Рис. 5. Пункция левого предсердия через межпредсердную перегородку из трансфеморального доступа. Здесь и далее: ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; МПП – межпредсердная перегородка

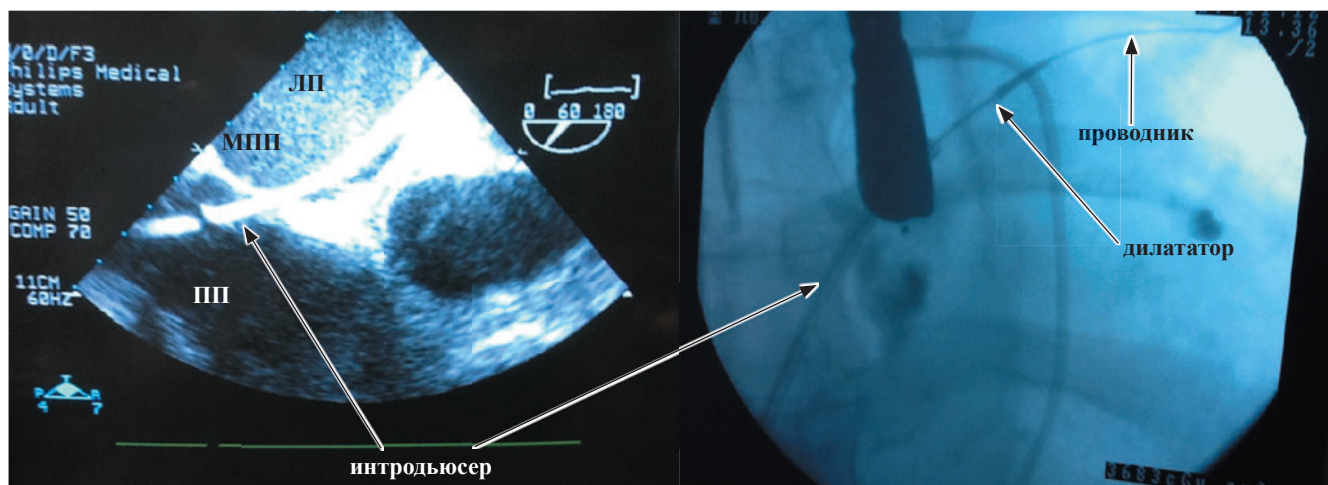


Рис. 6. Преддилатация пункционного отверстия в межпредсердной перегородке с помощью длинного интродьюсера и дилататора (8F)

заводили венозную ЭКМО-канюлю 15, 17 или 19 F, надетую на пластиковый стилет-проводник (рис. 7). После проведения дренажной канюли на 3–5 см в полость левого предсердия стилет-проводник извлекали из просвета канюли. Далее канюлю через магистраль 3/8'' и Y-коннектор (3/8–3/8–3/8'') соединяли с венозной магистралью контура ВА ЭКМО (рис. 8, 9).

Процедуры пункции МПП, ее предварительной дилатации, проведения и правильного расположения дренажной канюли в полости ЛП производили под флюороскопическим и эхокардиографическим (транспищеводная эхокардиография) контролем. В отдельных исследованиях для верификации положения дренажной канюли в полости левого предсердия использовали компьютерно-томографическое исследование (рис. 10).

На протяжении всего перитрансплантационного периода с целью объективизации лечения в усло-

виях ОРИТ и интраоперационного анестезиологического пособия регистрировали следующие инвазивные и неинвазивные параметры центральной гемодинамики: АД систолическое, диастолическое и среднее (мм рт. ст.), ЧСС (1/мин), ДПП (мм рт. ст.), давление в легочной артерии систолическое, диастолическое и среднее – ДЛА ср. (мм рт. ст.), ЗДЛА (мм рт. ст.), СИ (л/мин), ИУО (мл/м²), транспульмональный градиент (ТПГ, мм рт. ст.), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, ед. Вуда), индексированное общее легочное сосудистое сопротивление (ИОЛСС, дин с см⁻⁵ м²), индексированное общее периферическое сосудистое сопротивление (ИОПСС, дин с см⁻⁵ м²), индексированный конечно-диастолический объем правого желудочка (ИКДОПЖ, мл/м²), фракция изгнания правого желудочка (ФИ ПЖ, %), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, см), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, см),

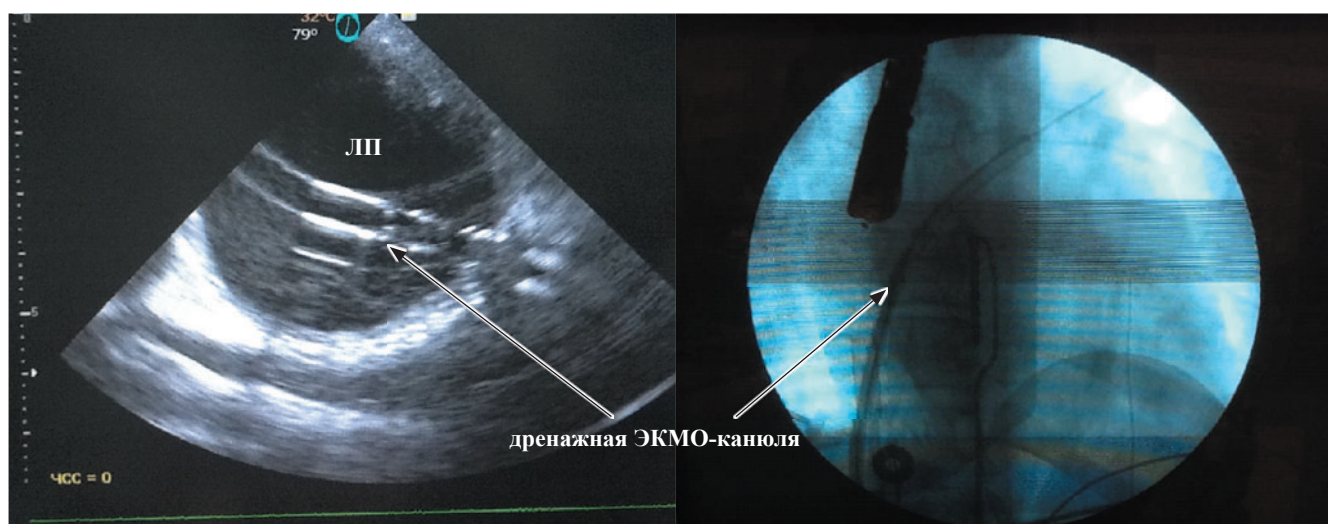


Рис. 7. Установка дренажной канюли в полость левого предсердия через межпредсердную перегородку из трансфеморального доступа

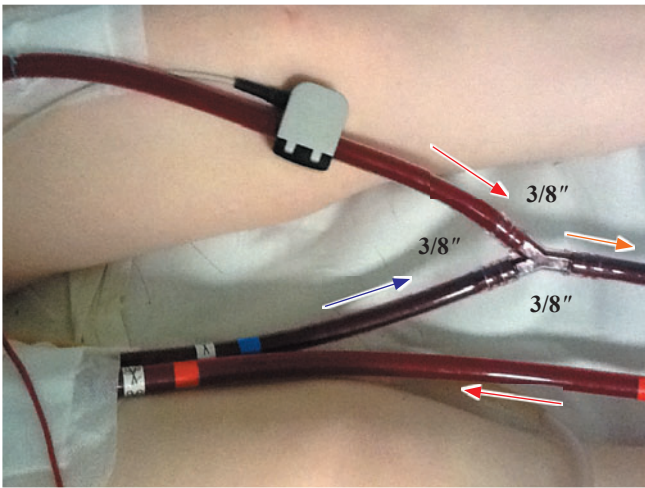


Рис. 8. Направление потока крови при одновременном дренировании правых отделов сердца и левого предсердия

конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ, см), конечно-систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ, см), ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ, мл), фракция изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ, %), переднезадний размер правого желудочка (ПЖ, см), переднезадний размер левого предсердия, площадь и объем трикуспидальной регургитации, площадь и объем митральной регургитации.

Для объективизации проведения процедуры ВА ЭКМО регистрировали также давление между венозной канюлей и насосом крови (P_1 , мм рт. ст.), между насосом крови и оксигенатором (P_2 , мм рт. ст.), между оксигенатором и артериальной канюлей (P_3 , мм рт. ст.), градиент давления на мембранном оксигенаторе ($\Delta P_3 - P_2$, мм рт. ст.), объемную скорость экстракорпорального кровотока (л/мин), индексированную объемную скорость экстракорпорального кровотока (л/мин/м²), скорость обращения

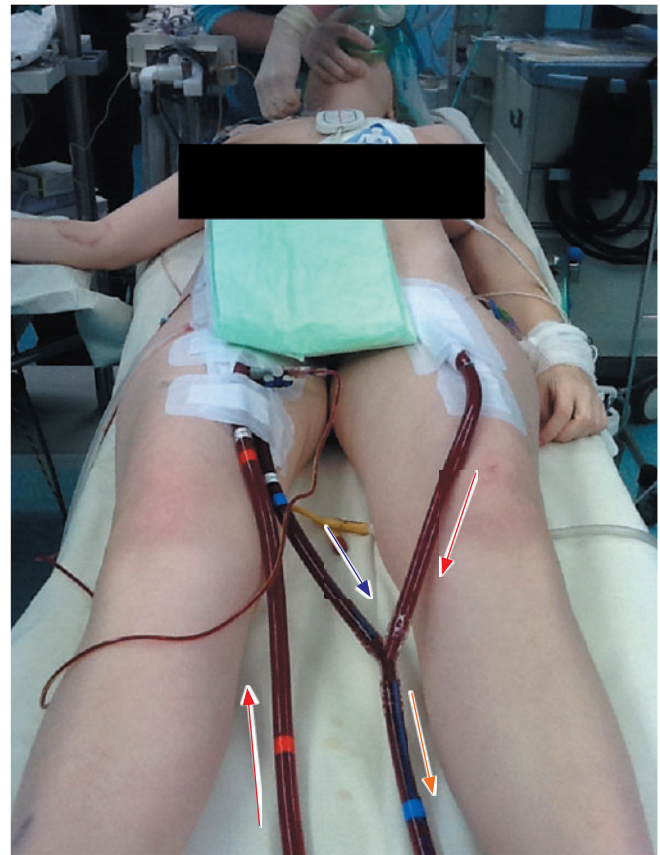


Рис. 9. Внешний вид пациентки с периферической ВА ЭКМО и дренажом левого предсердия

(оборотов) центрифужного насоса (оборотов/мин), объемную скорость дренирования крови по дополнительной дренажной канюле, установленной через межпредсердную перегородку в левое предсердие (л/мин). Регистрировали объемную скорость (л/мин) подачи газовой смеси, поступающей в оксигенатор, и значение ее FiO_2 , величины которых устанавливались в соответствии с необходимостью

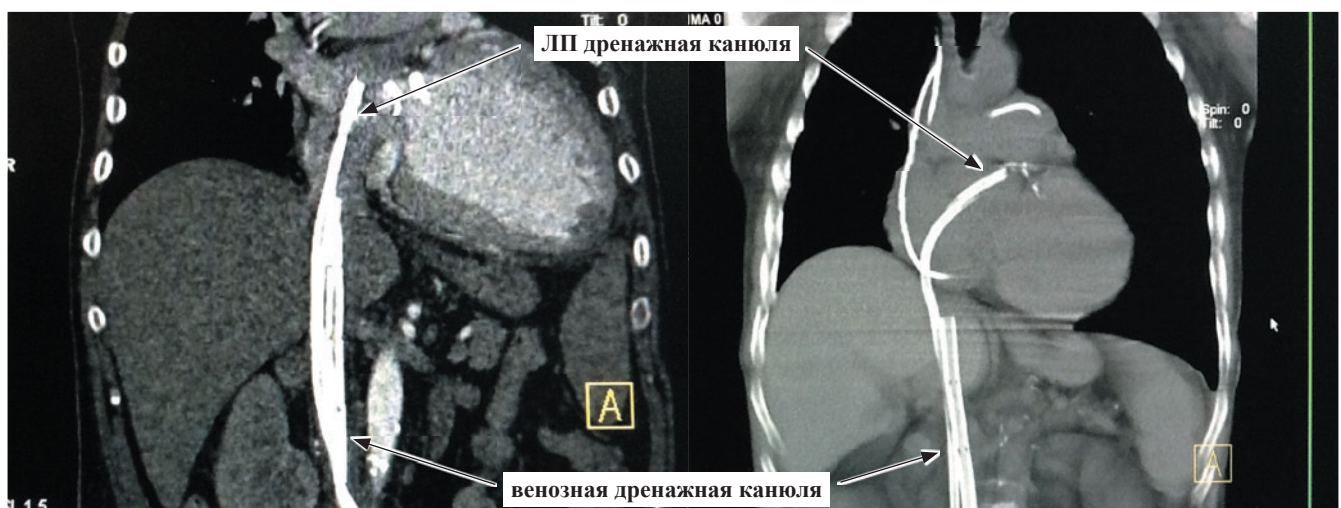


Рис. 10. Взаиморасположение венозной дренажной канюли и левопредсердной дренажной канюли (компьютерно-томографическое исследование)

поддержания оптимального уровня оксигенации артериальной крови (P_aO_2 , мм рт. ст.) в верхней и нижней частях тела и уровня P_aCO_2 .

Выполняли регулярное (каждые 3 ч) исследование крови (в зависимости от цели артериальной и/или венозной крови) на газовый состав, КОС, электролитный состав, лактат, гемоглобин (Hb), общий белок, АВСК, отсутствие или наличие гемолиза. Ежедневно (при необходимости чаще) производили определение клеточного состава крови, коагулограммы и биохимическое исследование крови.

Статистическую обработку данных производили с помощью программного продукта Biostat. Средние значения числовых параметров представлены в виде $M \pm m$. Сравнение средних величин производили с помощью Mann-Whitney U-test или Student's t-test. Достоверным считали различие $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 20 (60,6%) из 33 пациентов, несмотря на объемную разгрузку правых отделов сердца (ДПП < 4 мм рт. ст.) на фоне адекватной объемной скорости экстракорпорального кровотока ($> 2,2$ л/мин/ m^2), активно проводимой дегидратационной и кардиотонической терапии, сохранялся повышенным уровень ЗДЛА (31 ± 3 мм) и имелись клинико-рентгенологические признаки застоя крови в малом круге кровообращения (табл. 1). У этих пациентов с целью объемной разгрузки левых отделов сердца произвели трансфemorальное дренирование ЛП с помощью дополнительной дренажной канюли – 15 F ($n = 6$), 17 F ($n = 10$), 19 F ($n = 4$), установленной через бедренную вену и проведенной через межпредсердную перегородку.

В 10 (50%) случаях из 20 трансфemorальное дренирование ЛП произвели непосредственно после начала ВА ЭКМО в связи с отсутствием значимого снижения ЗДЛА (29 ± 2 мм рт. ст.), несмотря на адекватную объемную скорость экстракорпорального кровотока ($> 2,2$ л/мин/ m^2) и объемную разгрузку правых отделов сердца (ДПП < 4 мм рт. ст.).

У остальных 10 (50%) пациентов выполнили отсроченное дренирование ЛП. У этих пациентов начало применения механической поддержки кровообращения сопровождалось не только улучшением системной гемодинамики, но и объемной разгрузкой левых отделов сердца (ЗДЛА < 15 мм рт. ст.). Однако на 1–4-е ($2,8 \pm 0,6$) сутки проведения периферической ВА ЭКМО при адекватной объемной скорости экстракорпорального кровотока ($> 2,2$ л/мин/ m^2), оптимальной разгрузке правых отделов сердца (ДПП < 4 мм рт. ст.), пациенты (100%), находившиеся на самостоятельном дыхании, стали жаловаться на затруднение дыхания и чувство нехватки воздуха. При аускультации начали выслу-

шиваться распространенные влажные хрипы, на рентгенограмме органов грудной клетки появилась картина отека легких. При трансторакальном ЭХО-ОКГ-исследовании выявили уменьшение ($p < 0,05$) ФИ ЛЖ ($c 18 \pm 1\%$ до $12 \pm 2\%$), увеличение ($p < 0,05$) объемных характеристик ЛЖ (КДО с 251 ± 8 мл до 289 ± 11 мл) и степени митральной регургитации ($1,2 \pm 0,3$ до $2,4 \pm 0,2$). Несмотря на все предпринимаемые консервативные лечебные мероприятия (поддержание высокой объемной скорости экстракорпорального кровотока, дегидратация, увеличение кардиотонической поддержки, применение вспомогательной неинвазивной вентиляции легких), регрессирование отека легких не происходило, что явилось обоснованием к выполнению трансфemorального дренирования ЛП.

2 (10%) из 20 пациентов погибли на 4-е и 5-е сутки проведения периферической ВА ЭКМО от полиорганной недостаточности и сепсиса. 18 (90%) были успешно доведены до трансплантации сердца. Продолжительность предтрансплантационного применения периферической ВА ЭКМО составила от 16 ч до 34 ($8,6 \pm 1,7$) суток.

У реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО ($n = 18$) через 1 ч после начала дренирования ЛП ($1,5 \pm 0,2$ л/мин) выявили уменьшение ($p < 0,05$) ДЛАСр. и ЗДЛА и снижение дозировок кардиотонических препаратов (табл. 1). Одновременно с этим при неизменившейся частоте оборотов центрифужного насоса зарегистрировали увеличение ($p < 0,05$) объемной скорости экстракорпорального кровотока (табл. 2).

На протяжении всего последующего периода наблюдения ЗДЛА и ДЛАСр. оставались существенно ниже, чем до начала дренирования ЛП (табл. 1). Волемической разгрузке левых отделов сердца сопутствовало уменьшение ($p < 0,05$) КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, размера ЛП и степени выраженности митральной регургитации.

У 14 (77,7%) из 18 реципиентов выполнили первичную ТС, 4 (26,3%) – ретрансплантацию сердца. 2 (11,1%) из 18 реципиентов с предтрансплантационной ВА ЭКМО и трансфemorальным дренированием ЛП погибли на 29-е и 58-е сутки после ТС от гнойно-септических осложнений (эмпиема плевры и гнойный медиастинит).

У реципиентов сердца с благоприятным течением раннего посттрансплантационного периода ($n = 16$; 88,9%) продолжительность послеоперационной ИВЛ составила $1,5–11,0$ ($7,2 \pm 1,5$) ч, послеоперационного лечения в условиях ОРИТ – $6,7 \pm 0,8$ суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из значимых проблем при проведении ВА ЭКМО, особенно при периферической методике

Таблица 1

Показатели системной гемодинамики, насосной функции сердца и кардиотоническая терапия до и на фоне трансфеморального дренажа ЛП при предтрансплантационной периферической ВА ЭКМО (n = 18)

Параметр	Этапы исследования				
	До дренажа ЛП	На фоне дренажа ЛП			
		Через 1 ч	Через 24 ч	Через 3 суток	Перед ОТС
АД ср., мм рт. ст.	75 ± 5	79 ± 4	82 ± 5	84 ± 6	85 ± 6
ЧСС, 1/мин	88 ± 6	87 ± 2	86 ± 3	88 ± 5	83 ± 5
ДПП, мм рт. ст.	3 ± 1*	4 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
ДЛА ср., мм рт. ст.	40 ± 2	25 ± 2*	23 ± 2*	23 ± 2*	22 ± 3*
ЗДЛА, мм рт. ст.	31 ± 3	14 ± 3*	15 ± 1*	16 ± 2*	14 ± 2*
СИ, л/мин/м ² (кровоток по малому кругу)	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2
ФИ ПЖ, %	12 ± 1	13 ± 2	13 ± 1	14 ± 2	14 ± 2
ИКДОПЖ, мл/м ²	94 ± 7	93 ± 8	97 ± 6	104 ± 11	109 ± 12
Допамин n (%) мкг/кг/мин	16 (80,0) 8,8 ± 0,8	16 (80,0) 6,8 ± 0,6*	14 (77,8) 5,1 ± 0,5*	14 (66,7) 4,7 ± 0,7*	14 (66,7) 4,4 ± 0,3*
Добутамин n (%) мкг/кг/мин	4 (20,0) 8,2 ± 0,4	4 (20,0) 6,2 ± 0,4*	6 (33,3) 4,9 ± 0,7*	6 (33,3) 3,7 ± 0,6*	6 (22,2) 3,2 ± 0,8*

Примечание. АД ср. – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДПП – давление правого предсердия, ДЛА ср. – среднее давление легочной артерии, ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии, СИ – сердечный индекс, ФИ ПЖ – фракция изгнания правого желудочка, ИКДОПЖ – индексированный конечно-диастолический объем правого желудочка, * – достоверность отличия (p < 0,05) по сравнению с этапом до ВА ЭКМО.

Таблица 2

Параметры проведения предтрансплантационной периферической ВА ЭКМО до и на фоне трансфеморального дренирования ЛП (n = 18)

	Этапы исследования				
	До дренажа ЛП	На фоне дренажа ЛП			
		Через 1 ч	Через 24 ч	Через 3 суток	Перед ТС
Обороты центрифужного насоса, 1/мин	3785 ± 107	3785 ± 107	3810 ± 107	3810 ± 107	3810 ± 107
Q, л/мин	4,19 ± 0,07	4,87 ± 0,11*	4,82 ± 0,09*	4,85 ± 0,10*	4,86 ± 0,08*
Q, л/мин/м ²	2,33 ± 0,04	2,71 ± 0,07*	2,68 ± 0,02*	2,69 ± 0,02*	2,70 ± 0,02*
Дренаж ЛП, л/мин	–	1,73 ± 0,05	1,73 ± 0,05	1,73 ± 0,05	1,73 ± 0,05
Дренаж ЛП, л/мин/м ² (n = 4)	–	0,92 ± 0,03	0,92 ± 0,03	0,92 ± 0,03	0,92 ± 0,03
Газоток, л/мин	3,2 ± 0,4	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,6
FiO ₂ (ЭКМО)	0,76 ± 0,03	0,83 ± 0,05	0,83 ± 0,05	0,83 ± 0,05	0,83 ± 0,05
P ₁ , мм рт. ст.	–92 ± 4	–95 ± 7	–95 ± 7	–95 ± 7	–95 ± 7
P ₂ , мм рт. ст.	271 ± 12	285 ± 13	285 ± 13	285 ± 13	285 ± 13
P ₃ , мм рт. ст.	246 ± 10	256 ± 9	256 ± 9	256 ± 9	256 ± 9
Δ P ₂ –P ₃ , мм рт. ст.	25 ± 4	29 ± 4	29 ± 4	29 ± 4	29 ± 4

Примечание. ЛП – левое предсердие, Q – объемная скорость экстракорпорального кровотока, P – давление крови в экстракорпоральном контуре.

канюляции, является объемная перегрузка ЛЖ [8]. Переполнение ЛЖ, несмотря на адекватный уровень объемной скорости экстракорпоральной перфузии при ВА ЭКМО, приводит к застою крови и повышению давления в малом круге кровообращения, развитию клинической картины интерстициального или альвеолярного отека легких. Если пациенты находятся на самостоятельном дыхании, то при этом они начинают испытывать дискомфорт, беспокойство, возникает чувство нехватки воздуха,

одышка, кашель. При аускультации выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. На рентгенограмме органов грудной клетки определяется субтотальное или тотальное затемнение легочных полей, получившее название «белые легкие» (или white lung) [9]. При эхокардиографическом исследовании визуализируется перераздутый («blowing»), практически не сокращающийся ЛЖ, часто определяется феномен «спонтанного контрастирования» и отсутствие открытия створок аортального клапана.

Необходимо также подчеркнуть, что в отличие от центральной методики при периферической ВА ЭКМО для дренирования венозной крови используются канюли меньшего диаметра, которые не всегда способны обеспечить адекватную разгрузку правых отделов сердца, малого круга кровообращения, ЛП и предотвратить чрезмерное переполнение ЛЖ. При возврате артериализованной крови через канюлю, установленную в бедренную артерию, происходит обкрадывание коронарного кровотока, и возникающие при этом перфузионные расстройства могут приводить к оглушению миокарда ЛЖ и усилению расстройств его сократительной функции. В качестве факторов, способствующих возникновению объемной перегрузки ЛЖ при периферической ВА ЭКМО, также рассматриваются: нескорригированная гиперволемиа; высокий уровень артериального давления (постнагрузка); отсутствие открытия аортального клапана; аортальная недостаточность [10]. Развитие отека легких на фоне ВА ЭКМО может вызвать недостаточная объемная разгрузка правых отделов сердца, что при наличии относительно сохранной насосной функции правого желудочка приводит к нагнетанию крови через малый круг кровообращения к левым отделам сердца.

Как правило, объемная перегрузка ЛЖ на фоне ВА ЭКМО возникает у пациентов, где показанием для ее применения является быстро прогрессирующая и остро возникшая миокардиальная недостаточность, развившаяся на фоне ИБС (острый инфаркт миокарда), острого миокардита, различных форм кардиомиопатий и другой приобретенной или врожденной патологии сердца. В последнее время периферическая ВА ЭКМО нередко применяется у потенциальных реципиентов сердца в качестве предтрансплантационной механической поддержки кровообращения, и вполне естественно, что в условиях резко ограниченных резервов сократительной способности миокарда у данной категории больных не всегда удается достигнуть адекватной разгрузки ЛЖ на фоне экстракорпоральной поддержки жизни [11].

Для профилактики развития или коррекции объемной перегрузки ЛЖ, сопровождающейся застоем в малом круге кровообращения и развитием отека легких на фоне проведения периферической ВА ЭКМО, предложено несколько методических подходов, различающихся разной степенью травматичности и инвазивности.

Для предупреждения объемной перегрузки ЛЖ прежде всего требуется достигнуть такого уровня волемии, при котором обеспечивалась бы адекватная объемная скорость экстракорпорального кровотока, и при этом не происходило бы переполнения левых отделов сердца. С этой целью необходим чет-

кий контроль за инфузионно-трансфузионной терапией у пациентов с ВА ЭКМО, а также при необходимости проведение дегидратационной терапии с помощью диуретических препаратов или различных методов заместительной почечной терапии при наличии ОПН/ХПН.

Считаем также целесообразным продолжить использование кардиотонических препаратов на фоне ВА ЭКМО с целью поддержания остаточной насосной функции ЛЖ для предупреждения его переполнения, если отсутствуют противопоказания к их дальнейшему использованию (например, тахикардии, риск развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков).

Предложены специальные меры дренирования ЛЖ с помощью открытых (хирургических) или малоинвазивных (пункционных) методов, направленных на активную разгрузку ЛЖ.

К открытым хирургическим вариантам дренирования ЛЖ относится постановка дренажной канюли непосредственно в полость ЛЖ (через его верхушку) или в полость левого предсердия. Соответственно, для этой цели требуется выполнение стернотомии. Предложена постановка левожелудочковой дренажной канюли через небольшую переднебоковую торакотомию (трансплевральный доступ) или из доступа под мечевидным отростком (внеплевральный доступ). Выполнение открытой канюляции левых отделов сердца сопряжено с риском развития интра- и послеоперационной кровопотери, а также раневых инфекционных осложнений, связанных с длительным нахождением канюли в полости перикарда и/или плевральной полости [8].

Для разгрузки ЛЖ при периферическом ВА ЭКМО предложено несколько малоинвазивных методов его дренирования:

- 1) чрескожная баллонная атриосептостомия;
- 2) чрескожная постановка дренажной канюли в легочную артерию;
- 3) чрескожная постановка дренажной канюли через правое предсердие в левое предсердие;
- 4) дренирование ЛЖ с помощью катетера, установленного через бедренную артерию и проведенного через аортальный клапан в полость ЛЖ;
- 5) использование катетерного насоса крови типа Impella.

Чрескожная баллонная атриосептостомия направлена на искусственное создание дефекта межпредсердной перегородки, при котором будет обеспечено активное дренирование крови не только из полости правого, но и левого предсердия, что, в свою очередь, создаст гемодинамические условия для волемической разгрузки ЛЖ [12].

Однако при данной методике не всегда удается обеспечить эффективную разгрузку левых отделов сердца, что может быть связано с недостаточным

диаметром или прикрытием отверстия в межпредсердной перегородке [13].

Другим направлением малоинвазивной механической поддержки при периферической ВА ЭКМО является использование катетеров, заводимых в полость левого желудочка через аортальный клапан из бедренной артерии. Предложено два метода объемной разгрузки левого желудочка. Varbone A. и соавторы предложили использовать длинный (110 см), диаметром 7 F катетер с «поросычьим кончиком» (Pig a 7-F Pig Tail Catheter (Ventricular Pigtail Cat. 527–750 7 PIG 110 cm 12SH, Cordis Corporation, Johnson & Johnson Health Care Systems, Piscataway, NJ), проводимым через бедренную артерию непосредственно в полость левого желудочка [14]. Данный катетер устанавливался через бедренную артерию противоположной месту периферической артериальной канюляции нижней конечности. Далее этот катетер соединялся с коннектором венозной канюли, имеющим луеровский порт. На фоне активного дренажа левого желудочка авторы выявили уменьшение его конечно-диастолического размера с 251 до 136 мл.

Другим направлением активной разгрузки левого желудочка является сочетание периферической ВА ЭКМО с левожелудочковым мини-осевым роторным насосом типа Impella, также устанавливаемым из бедренного доступа (бедренная артерия) через аортальный клапан в левый желудочек и обеспечивающим активную аспирацию крови из его полости в аорту [15]. Коеckert M.S. и соавт. сообщили о собственном успешном опыте применения Impella 2.5 с целью разгрузки левого желудочка во время периферической ВА ЭКМО [16].

Из возможных вариантов объемной разгрузки левых отделов сердца при ВА ЭКМО наиболее эффективным, малотравматичным и менее финансово затратным представляется дренирование ЛП из трансфеморального доступа с помощью стандартной венозной ЭКМО-канюли. Как показывает собственный и аналогичный опыт других исследователей, при данной методике обеспечивается быстрая разгрузка ЛП и купирование клинико-рентгенологических проявлений отека легких у пациентов с ВА ЭКМО [8].

У большинства (90%) пациентов использование дренажа ЛП позволило обеспечить последующее неосложненное течение предтрансплантационного периода. Профилактика развития или быстрое купирование отека легких на фоне применения активного дренажа ЛП создало возможность ведения пациентов на самостоятельном дыхании в течение всего этапа ожидания ТС на фоне механической поддержки кровообращения посредством периферической ВА ЭКМО. Кроме того, использование ЛП-канюли способствовало дополнительному дре-

нированию крови не только из левых, но и из правых отделов сердца через расположенные ниже по ходу канюли дренажные отверстия, открывавшиеся в полость правого предсердия, результатом чего явилось повышение объемной скорости экстракорпорального кровотока при неизменившейся частоте оборотов центрифужного насоса. Более высокая производительность насоса ЭКМО и отсутствие необходимости ограничения волемиической нагрузки на фоне активного дренирования ЛП, по нашему мнению, обеспечило более лучшую органную перфузию, что способствовало профилактике развития полиорганных нарушений или их быстрому разрешению и создало предпосылки для успешного выполнения последующей ТС. Кроме того, уменьшение застоя крови в малом круге кровообращения в нашем исследовании наряду с другими профилактическими мероприятиями (антимикробная химиотерапия, побудительная спирометрия и др.) предупредило развитие инфекционных легочных осложнений, что также обеспечило высокую результативность ТС у данной тяжелой категории реципиентов сердца (госпитальная выживаемость 88,9%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца чрескожное трансфеморальное дренирование левого предсердия является эффективным и безопасным методом профилактики возникновения и купирования отека легких, развивающегося на фоне объемной перегрузки левых отделов сердца, что обеспечивает высокую результативность проведения данного варианта предтрансплантационной механической поддержки кровообращения и последующего выполнения трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barth E., Durand M., Heylbroeck C., Rossi-Blancher M., Boignard A., Vanzetto G., Albaladejo P., Chavanon O. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation. *Clin. Transplant.* 2012; 26 (3): 484–488.
2. Harmouche M., Flécher E., Abouliatim I., Fouquet O., Lelong B., Chabanne C., Verhoye J.P., Leguerrier A. Heart transplantation for patients on high emergency list with or without extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2011; 60 (1): 15–20.
3. Camboni D., Phillip A., Schmid C. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure. *Interactiv Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8: 168–170.

4. Hsu Pj-Shun, Chen Gui-Jieng, Tsai Yi-Jieng et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 328–333.
5. Koenig P.R., Ralston M.A., Kimball T.R., Meyer R.A., Daniels S.R., Schwartz D.C. Balloon atrial septostomy for left ventricular decompression in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for myocardial failure. *J. Pediatr.* 1993; 122: 95–99.
6. Ward K.E., Tuggle D.W., Gessouroun M.R., Overhold E.D., Mantor P.C. Transseptal decompression of left heart during ECMO for severe myocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 749–751.
7. Aiya R.M., Graziano J.N. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transseptal cannula incorporated into the circuit. *J. Crit. Care Med.* 2006, 34: 2603–2606.
8. Kotani Y., Chetan D., Rodrigues W., Sivarajan V.B., Gruenwald C., Van Arsdell, Honjo O. Left Atrial Decompression During Venous Arterial ECMO for children: Current Strategy and Clinical Outcomes. *Artificial Organs.* 2013; 37 (1): 29–36.
9. Seib P.M., Faulkner S.C., Erickson C.C., Van Devanter S.H., Harrell J.E., Fasules J.W., Frazier E.A., Morrow W.R. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46 (2): 179–186.
10. Soleimani B., Pae W.E. Management of left ventricular distension during peripheral extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Perfusion.* 2012; 27 (4): 326–331.
11. Beurtheret S., Mordant P., Pavie A., LePrince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J.* 2012; 58 (3): 291–293.
12. Dahdouh Z., Roule V., Lognoné T., Sabatier R., Grollier G. Percutaneous blade and balloon atrioseptostomy as a supplement to extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to heart transplantation. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2012; 13 (1): 69–71.
13. Johnston T.A., Jagers J., McGovern J.J., O'Laughlin M.P. Bedside transseptal balloon dilation atrial septostomy for decompression of the left heart during extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46: 197–199.
14. Barbonea A., Malvindhia P.G., Ferrarab P. and Tarellia G. Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation. *Interactive Cardiovasc. and Thorac. Surgery.* 2011; 13: 293–295.
15. Vlasselaers D., Desmet M., Desmet L., Meyns B., Dens J. Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2006 Feb; 32 (2): 329–333.
16. Koeckert M.S., Jorde U.P., Naka Y., Moses J.W., Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venous arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J. Card. Surg.* 2011; 26 (6): 666–668.

REFERENCES

1. Barth E., Durand M., Heylbroeck C., Rossi-Blancher M., Boignard A., Vanzetto G., Albaladejo P., Chavanon O. Extracorporeal life support as a bridge to high-urgency heart transplantation. *Clin. Transplant.* 2012; 26 (3): 484–488.
2. Harmouche M., Flécher E., Abouliatim I., Fouquet O., Lelong B., Chabanne C., Verhoye J.P., Leguerrier A. Heart transplantation for patients on high emergency list with or without extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2011; 60 (1): 15–20.
3. Camboni D., Phillip A., Schmid C. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure. *Interactiv Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8: 168–170.
4. Hsu Pj-Shun, Chen Gui-Jieng, Tsai Yi-Jieng et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37: 328–333.
5. Koenig P.R., Ralston M.A., Kimball T.R., Meyer R.A., Daniels S.R., Schwartz D.C. Balloon atrial septostomy for left ventricular decompression in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for myocardial failure. *J. Pediatr.* 1993; 122: 95–99.
6. Ward K.E., Tuggle D.W., Gessouroun M.R., Overhold E.D., Mantor P.C. Transseptal decompression of left heart during ECMO for severe myocarditis. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 749–751.
7. Aiya R.M., Graziano J.N. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transseptal cannula incorporated into the circuit. *J. Crit. Care Med.* 2006, 34: 2603–2606.
8. Kotani Y., Chetan D., Rodrigues W., Sivarajan V.B., Gruenwald C., Van Arsdell, Honjo O. Left Atrial Decompression During Venous Arterial ECMO for children: Current Strategy and Clinical Outcomes. *Artificial Organs.* 2013; 37 (1): 29–36.
9. Seib P.M., Faulkner S.C., Erickson C.C., Van Devanter S.H., Harrell J.E., Fasules J.W., Frazier E.A., Morrow W.R. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46 (2): 179–186.
10. Soleimani B., Pae W.E. Management of left ventricular distension during peripheral extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Perfusion.* 2012; 27 (4): 326–331.
11. Beurtheret S., Mordant P., Pavie A., LePrince P. Impella and extracorporeal membrane oxygenation: a demanding combination. *ASAIO J.* 2012; 58 (3): 291–293.
12. Dahdouh Z., Roule V., Lognoné T., Sabatier R., Grollier G. Percutaneous blade and balloon atrioseptostomy as a supplement to extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to heart transplantation. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2012; 13 (1): 69–71.

13. Johnston T.A., Jagers J., McGovern J.J., O'Laughlin M.P. Bedside transseptal balloon dilation atrial septostomy for decompression of the left heart during extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 1999; 46: 197–199.
14. Barbonea A., Malvinda P.G., Ferrarab P. and Tarellia G. Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation. *Interactive Cardiovasc. and Thorac. Surgery.* 2011; 13: 293–295.
15. Vlasselaers D., Desmet M., Desmet L., Meyns B., Dens J. Ventricular unloading with a miniature axial flow pump in combination with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2006 Feb; 32 (2): 329–333.
16. Koeckert M.S., Jorde U.P., Naka Y., Moses J.W., Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J. Card. Surg.* 2011; 26 (6): 666–668.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМПЛАНТИРУЕМОЙ СИСТЕМЫ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ СЕРДЦА «INCOR»

Чернявский А.М.², Караськов А.М.¹, Доронин Д.В.²,
Дерягин М.Н.³, Фомичев А.В.²

¹ ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ (директор – академик РАМН А.М. Караськов), Новосибирск, Российская Федерация

² Центр хирургии аорты, коронарных и периферических артерий (руководитель – профессор А.М. Чернявский) ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ (директор – академик РАМН А.М. Караськов)

³ Отделение реанимации и интенсивной терапии взрослых (зав. – к. м. н. М.Н. Дерягин) ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ (директор – академик РАМН А.М. Караськов)

Цель. Оценить эффективность использования методов механической поддержки кровообращения, включая системы обхода левого желудочка и бивентрикулярного обхода с помощью имплантируемой системы механической поддержки «INCOR». **Материал и методы.** В НИИ патологии кровообращения имплантировали систему механической поддержки кровообращения «INCOR» (BerlinHeartAG) 12 больным (10 мужчин и 2 женщины) с тяжелой сердечной недостаточностью за период с ноября 2006 г. по октябрь 2012 г. Основным показанием для использования механической поддержки левого желудочка явилась левожелудочковая недостаточность с выраженной дилатацией левых отделов сердца: конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 283 ± 58 мл; конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 233 ± 57 мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ – $16 \pm 7\%$, при сохранной функции правого желудочка (ПЖ) (ФВ ПЖ $35 \pm 12\%$). **Результаты.** Продолжительность непрерывной работы системы «INCOR» у наблюдаемых больных составила от 17 до 948 суток. Уже в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов отмечено значительное улучшение показателей центральной гемодинамики, уменьшение объема полостей сердца: КДО ЛЖ с 283 ± 58 до 183 ± 94 мл; КСО ЛЖ с 234 ± 57 до 157 ± 65 мл, увеличение фракции выброса правого желудочка (ФВ ПЖ) – с 35 ± 12 до $43 \pm 17\%$. Улучшение функции правого желудочка происходило главным образом за счет разгрузки ЛЖ и малого круга кровообращения. Значительное улучшение клинического состояния больных проявлялось в виде регресса сердечной недостаточности, постепенного восстановления функции печени и почек. Шести больным (50%) выполнена успешная ортотопическая трансплантация сердца на 180–948-е сутки после имплантации системы обхода левого желудочка. Не удалось избежать различных осложнений. У 1 больной (16,6%) возникали частые дисфункциональные маточные кровотечения, что потребовало выполнения эмболизации маточных артерий, отмены антикоагулянтов и дезагрегантов, в результате чего развился тромбоз и остановка системы «INCOR». У 4 больных (33,3%) возникли тяжелые тромбоэмболические осложнения – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу различной степени тяжести. У 1 больного (8%) возник геморрагический инсульт в результате разрыва внутримозговой аневризмы с прорывом в боковой желудочек мозга. У 3 больных (25%) в течение 3–6 месяцев после имплантации наблюдали гнойно-септические осложнения, что потребовало повторных курсов антибактериальной терапии. **Заключение.** Применение имплантируемой системы для вспомогательного кровообращения «INCOR» в клинической практике позволяет достигать выраженного регресса проявлений сердечной недостаточности и дожидаться выполнения успешной трансплантации сердца. Проведение механической поддержки сердца сопряжено с риском таких осложнений, как тромбоэмболия, геморрагический инсульт, сепсис и нарастание бивентрикулярной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, система механической поддержки сердца, левый желудочек.

THE RESULTS OF MECHANICAL HEART SUPPORT SYSTEMS «INCOR» IMPLANTATION

Cherniavskiy A.M.², Karaskov A.M.¹, Doronin D.V.², Deryagin M.N.³, Fomichev A.V.²

¹ Federal state institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named by academician Meshalkin» Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci A.M. Karaskov), Novosibirsk, Russian Federation

² Centre of aorta and coronary arteries surgery (Head – professor A.M. Chernyavskiy) Federal state institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named by academician Meshalkin» Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci A.M. Karaskov)

³ Department of intensive care (in adult patients) (Head – M.N. Deryagin) Federal state institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named by academician Meshalkin» Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci A.M. Karaskov).

The aim of investigation is estimation of mechanical heart support system «INCOR» implantation efficacy. **Materials and methods.** The Institute of Circulation Pathology has clinical experience of mechanical circulatory support systems «INCOR» (Berlin Heart AG) implantation in 12 patients (10 men and 2 women) with severe heart failure during the period from November 2006 to October 2012. The main indication for the use of mechanical support of the left ventricle was a left ventricular failure with marked dilatation of the left heart: end-diastolic volume (EDV), LV – 283 ± 58 ml, end-systolic volume (ESV) – 233 ± 57 ml, ejection fraction (EF) – $16 \pm 7\%$, with preserved function of the right ventricle (RV) (RV ejection fraction $35 \pm 12\%$). **Results.** All patients showed a significant improvement in central hemodynamics in early postoperative period, reducing the volume of the heart chambers: LV EDV from 283 ± 58 to 183 ± 94 ml; LV ESV with 234 ± 57 to 157 ± 65 ml, increased right ventricular ejection fraction (RV EF) (from 35 ± 12 to $43 \pm 17\%$). Improve the function of the right ventricle occurred mainly due to the expense of left ventricular unloading and pulmonary circulation. In addition, there was a significant improvement in clinical status of patients – regression of symptoms of heart failure, a recovery of the liver and kidney function. Despite the ongoing anticoagulation and antiplatelet therapy under constant parameters of coagulation, there was some complications. Uterine bleeding occurred in 1 patient (16.6%), which required the abolition of anticoagulants and antiplatelet, uterine artery embolization, and as a result has led to thrombosis and stop system «INCOR». Four patients (33.3%) had severe thromboembolic complications – acute cerebrovascular accident (CVA). In 1 patient (8%) there was a hemorrhagic stroke due to rupture of intracerebral aneurysms with a breakthrough into the lateral ventricle of the brain. In 3 patients (25%) the late period (3–6 months after implantation) was accompanied by a purulent-septic complications, which required of antibiotic therapy administration. Time of INCOR functioning ranged from 17 to 948 days. Six patients (50%) underwent successful orthotopic cardiac transplantation at 180–948 days after left ventricle bypass system implantation. The remaining patients died from various complications: three patients from severe thromboembolic stroke, one patient died from hemorrhagic stroke due to rupture of intracerebral aneurysms with a breakthrough into the lateral ventricle of the brain, one patient death was due to progressive right heart failure, another death occurred on background of chronic sepsis. **Conclusion.** Thus, implantable system for circulatory support «INCOR» using achieves significant regression of heart failure manifestations. But sadly, holding a mechanical heart support is associated with the risk of severe complications, such as thromboembolism, hemorrhagic stroke, sepsis and increase biventricular failure.

Key words: heart insufficiency, mechanical support system, left ventricle

Караськов Александр Михайлович – академик РАМН, директор ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени ак. Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ. Новосибирск, Российская Федерация. Чернявский Александр Михайлович – д. м. н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий того же института. Доронин Дмитрий Владиславович – к. м. н., старший научный сотрудник того же центра. Дерагин Михаил Николаевич – к. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии взрослых того же института. Фомичев Алексей Вячеславович – к. м. н., сердечно-сосудистый хирург того же центра.

Для корреспонденции: Фомичев Алексей Вячеславович. Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
Телефон: 8-913-487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

Karaskov Alexander Mihaylovich – academician, the head of Federal state institution «Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology named by academician Meshalkin. Ministry of Health of the Russian Federation. Chernyavskiy Alexander Mihaylovich – MD, professor, head of the Centre of aorta and coronary arteries surgery of the same institute. Doronin Dmitriy Vladislavovich – Senior research fellow of the same centre. Deryagin Mikhail Nykolaevich – the head of the department of intensive care (in adult patients) of the same institute. Fomichev Alexey Vyacheslavovich – cardiovascular surgeon of the same centre.

For correspondence: Fomichev Alexey Vyacheslavovich. Address: 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya street, 15
Tel. 8-913-487-29-65. E-mail: a_fomichev@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующая сердечная недостаточность – ведущая причина смерти в развитых странах. Количество пациентов с сердечной недостаточностью составляет 2,5% от общей популяции планеты [8]. Эффективность общепринятых консервативной и ресинхронизирующей терапии при прогрессирующем заболевании невысока. Известно, что при консервативном лечении пациентов с сердечной недостаточностью годовая выживаемость составляет 10–30% [1, 6, 9], и единственным выходом для пациента остается трансплантация сердца. В мире ежегодно выполняется более 5000 трансплантаций сердца в более чем 300 странах [14, 15]. Однако, несмотря на увеличение количества выполняемых операций трансплантации сердца, смертность в этой группе пациентов остается высокой, так как множество пациентов имеют противопоказания к трансплантации либо не могут дождаться операции из-за тяжести состояния [8]. Это диктует необходимость использования методов механической поддержки кровообращения, включая системы обхода левого желудочка и бивентрикулярного обхода. Обход желудочков сердца используется в качестве первого этапа двухэтапной трансплантации сердца (ТС), как метод лечения для восстановления сократительной функции миокарда, а также как самостоятельный и окончательный этап лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью, когда имеются противопоказания к ТС [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В НИИ патологии кровообращения имеется опыт клинического применения имплантируемых систем механической поддержки кровообращения у 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) с тяжелой сердечной недостаточностью за период с ноября 2006 г. по октябрь 2012 г.

Все больные имели тяжелую застойную сердечную недостаточность IV функционального класса (ФК) по NYHA, рефрактерную к медикаментозной терапии. Причиной сердечной недостаточности в 10 случаях явилась дилатационная кардиомиопатия, а в 2 случаях тяжелая постинфарктная дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Возраст пациентов составил от 18 до 45 лет (31 ± 10) (табл. 1).

Основным показанием для использования механической поддержки левого желудочка явилась левожелудочковая недостаточность с выраженной дилатацией левых отделов сердца: конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 283 ± 58 мл; конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 233 ± 57 мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ – $16 \pm 7\%$, при сохранной функции правого желудочка (ПЖ) (ФВ ПЖ $35 \pm 12\%$).

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Возраст (лет)	$34,5 \pm 12$
Мужчины	10 (83%)
Женщины	2 (17%)
Рост (см)	175 ± 8
Вес (кг)	$77,5 \pm 21$
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$25,9 \pm 6$
Площадь поверхности тела (м^2)	$1,98 \pm 0,3$
Систолическое АД (мм рт. ст.)	93 ± 6
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	69 ± 8
Давление в легочной артерии	$42,9 \pm 7,3$
Сопrotивление малого круга (ед. Вуда)	$6,3 \pm 2,5$
Сердечный индекс ($\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$)	$1,54 \pm 0,3$
КДО левого желудочка (мл)	283 ± 58
Фракция выброса левого желудочка (%)	$16,5 \pm 7$
КДО правого желудочка (мл)	68 ± 19
Фракция выброса правого желудочка (%)	35 ± 12
Транспульмональный градиент (ТПГ)	$20,2 \pm 8,4$

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИМПЛАНТИРУЕМОЙ СИСТЕМЫ

С целью механической поддержки сердца использована имплантируемая система для вспомогательного кровообращения «INCOR» (Berlin Heart AG), конструктивно использующая бесконтактный аксиальный насос, подвешенный в магнитном поле. Насос выполнен из биологически-инертного титанового сплава, имеет вес 200 г и максимальный диаметр 30 мм, что позволяет его расположить практически в любой грудной полости взрослого человека. Данная система состоит из 3 частей: приточная и отточная канюли, кровяной насос и внешний источник энергии. Приточная канюля имплантирована в ЛЖ, а отточная – в аорту. Кровь из ЛЖ вовлекается в насос, а далее изгоняется в большой круг кровообращения. Насос приводится в действие с помощью портативных батарей или блока питания переменного тока. У насоса имеется контроллер, чтобы контролировать функцию насоса и отображать опасные условия функционирования через акустические аварийные сигналы и визуальные сигналы тревоги (рис. 1).

Система позволяет добиться производительности до 6 л/мин и давления до 100 мм рт. ст. при скорости вращения ротора 5–10 000 об/мин.

ТЕХНИКА ИМПЛАНТАЦИИ

Имплантирование системы выполнялась согласно рекомендации, с проведением приводящей канюли через верхушку ЛЖ и фиксацией отводящей канюли в восходящий отдел аорты (рис. 2) [4].

При выполнении хирургического вмешательства в 2 случаях имелись особенности: в первом у

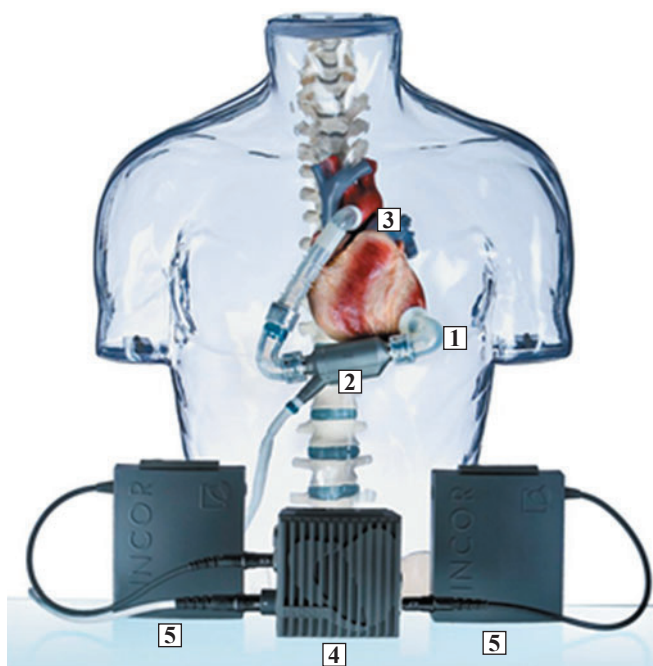


Рис. 1 Схема подключения системы обхода ЛЖ «INCOR». 1 – канюля притока; 2 – насос; 3 – канюля оттока; 4 – системный контроллер; 5 – портативные батареи

больного с тромбированной постинфарктной аневризмой ЛЖ выполнялась тромбэктомия и эндовентрикулопластика ЛЖ по Дору с последующим проведением канюли через заплату (рис. 3) [2].

Во втором случае у больной с выраженной дилатацией камер сердца при сведении грудной клетки отмечалось коллабирование правых отделов сердца и выраженное падение гемодинамических показателей, что потребовало отсроченного сведения грудной клетки (через 24 ч). Кроме того, в двух случаях имплантация системы «INCOR» выполнялась после первичной имплантации CRT-D-устройства (рис. 4).

Показатели производительности работы системы «INCOR» устанавливались исходя из должных антропометрических данных (скорость вращения импеллера составляла от 5500 до 7000 об/мин (6500 ± 500 об/мин), при производительности от 3 до 4,5 л/мин ($4 \pm 0,5$ л/мин)).

В раннем послеоперационном периоде все пациенты получали прямые антикоагулянты: гепарин, под контролем АЧТВ (60–80 сек) с последующим переходом на непрямые антикоагулянты: Варфарин (под контролем МНО – 2,8–3,2) и дезагреганты: аспирин 75 мг/сут, курантил 600 мг/сут под контролем агрегации тромбоцитов (уровень агрегации 20–30%) и тромбоэластографии (INTEM 280–300, EXTEM 140–180).

Базовая терапия включала курс антибактериальной терапии, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уже в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов отмечено значительное улучшение показателей центральной гемодинамики, уменьшение объема полостей сердца: КДО ЛЖ с 283 ± 58 до 183 ± 94 мл; КСО ЛЖ с 234 ± 57 до 157 ± 65 мл, увеличение фракции выброса правого желудочка (ФВ ПЖ) (с 35 ± 12 до $43 \pm 17\%$) (табл. 2). Улучшение функции правого желудочка происходило главным образом за счет разгрузки ЛЖ и малого круга кровообращения. Кроме того, отмечалось значительное улучшение клинического состояния больных в виде регресса проявлений сердечной недостаточности, постепенного восстановления функции печени и почек (табл. 3).

Несмотря на проводимую антикоагулянтную и дезагрегантную терапию под постоянным контро-

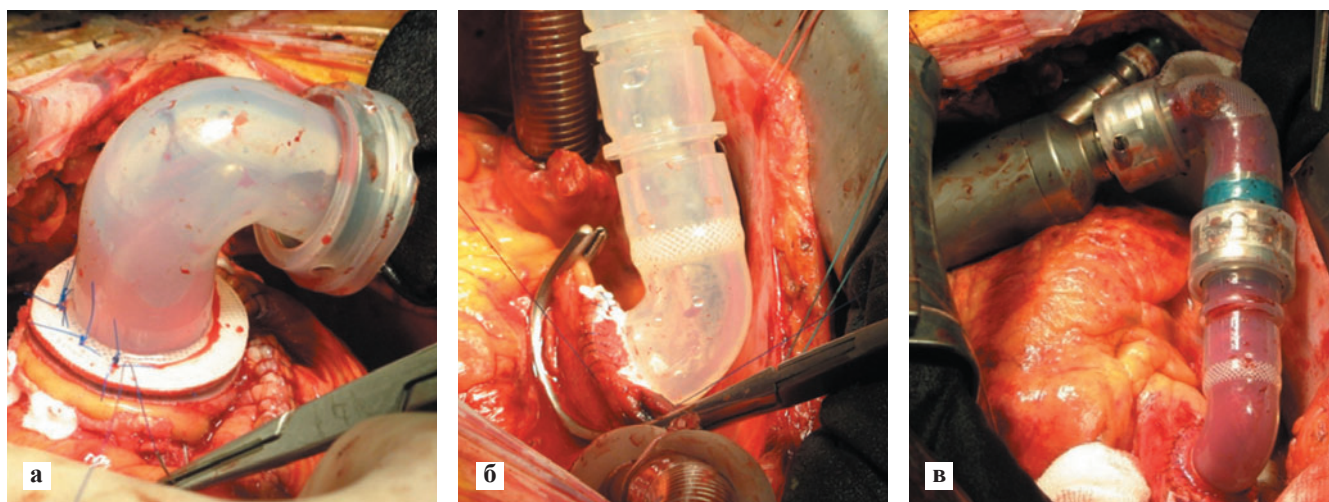


Рис. 2. Хирургические этапы имплантации системы «INCOR»: а – имплантация приводящей канюли; б – имплантация отводящей канюли в аорту; в – общий вид насоса

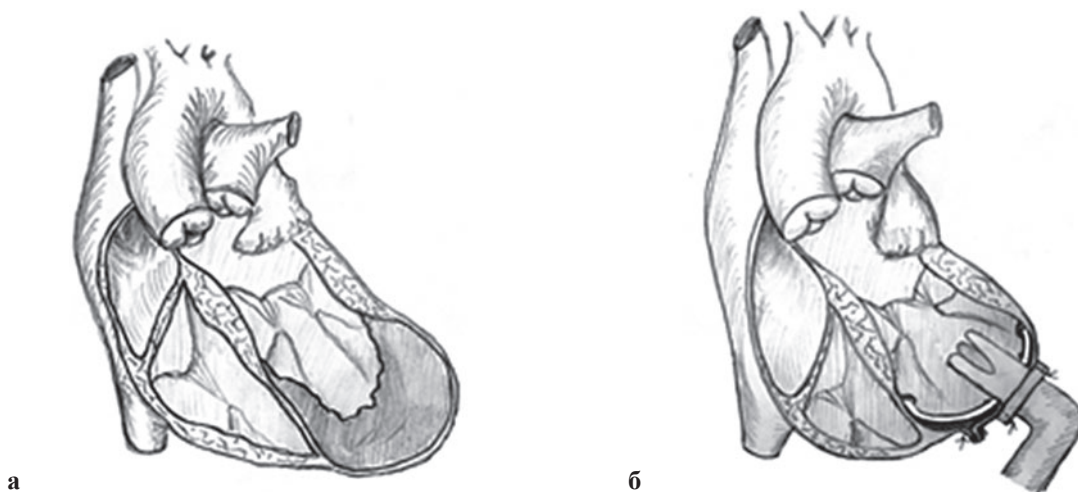


Рис. 3. Схема имплантации приточной канюли: а – аневризма ЛЖ с пристеночным тромбом; б – приточная канюля имплантирована в ЛЖ через заплату

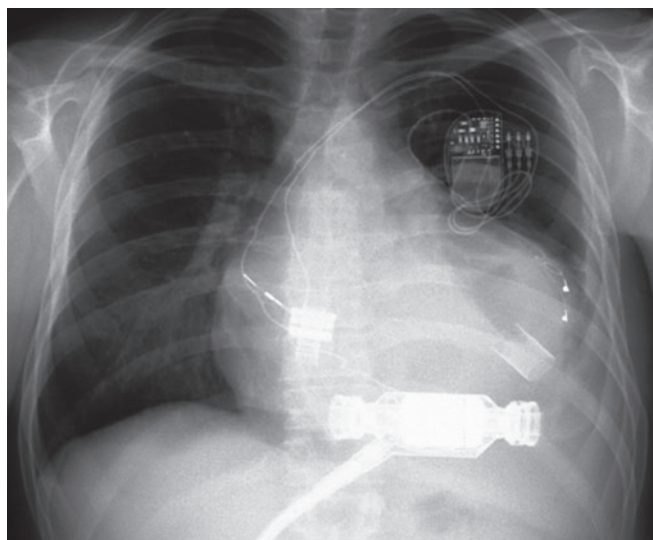


Рис. 4. Рентгенограмма пациента с CRT-D-устройством после имплантации системы «INCOR»

лем показателей свертывающей системы, не удалось избежать различных осложнений. У 1 больной (16,6%) возникали частые дисфункциональные маточные кровотечения, что потребовало отмены антикоагулянтов и дезагрегантов, выполнения эмболизации маточных артерий и в результате привело к тромбозу и остановке системы «INCOR». У 4 больных (33,3%) возникли тяжелые тромбоэмболические осложнения – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу различной степени тяжести. У 1 больного (8%) возник геморрагический инсульт в результате разрыва внутримозговой аневризмы с прорывом в боковой желудочек мозга. У 3 больных (25%) течение отдаленного периода (3–6 месяцев после имплантации) сопровождалось гнойно-септическими осложнениями (нагноение области вокруг кабеля системы «INCOR»), что потребовало повторных курсов антибактериальной терапии.

Продолжительность непрерывной работы системы «INCOR» у наблюдаемых больных составила от 17 до 948 суток. Шести больным (50%) выполнена успешная ортотопическая трансплантация сердца на 180–948-е сутки после имплантации системы обхода левого желудочка. Остальные больные погибли от различных осложнений: трое больных от тяжелых ОНМК по тромбоэмболическому типу, один больной погиб от геморрагического инсульта в результате разрыва внутримозговой аневризмы с прорывом в боковой желудочек мозга, у одного больного смерть наступила вследствие прогресси-

Таблица 2
Динамика показателей центральной гемодинамики на фоне работы системы «INCOR»

	Исх.	INCOR
КДО ЛЖ (мл)	283 ± 58	194 ± 79
КСО ЛЖ (мл)	234 ± 57	157 ± 65
ФВ ЛЖ (%)	16 ± 6	26 ± 10
КДО ПЖ (мл)	69 ± 19	51 ± 23
КСО ПЖ (мл)	53 ± 16	29 ± 16
ФВ ПЖ (%)	35 ± 12	43 ± 17
АД в ЛА (мм рт. ст.)	44 ± 8	23 ± 9

Таблица 3
Динамика биохимических показателей на фоне работы «INCOR»

Показатель	Исходное значение	1 неделя	1 месяц	2 месяца
Креатинин (мкмоль/л)	103,5 ± 23,8	109,4 ± 29,8	91,5 ± 37,4	84,7 ± 17,6
Билирубин (мкмоль/л)	26,9 ± 23,2	43,8 ± 35,6	18,1 ± 9,0	13,6 ± 6,8
Общий белок (г/л)	63,5 ± 7,9	60,8 ± 6,7	66,4 ± 8,3	68,7 ± 5,2

рующей правожелудочковой недостаточности, еще один летальный исход наступил на фоне хронического септического процесса (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт демонстрирует, что имплантация системы долговременной поддержки ЛЖ «INCOR» пациентам с прогрессирующей застойной сердечной недостаточностью может служить эффективным мостом к выполнению трансплантации сердца [2].

Все пациенты имели конечную стадию сердечной недостаточности. Пациенты состояли в «листе ожидания» на ТС. Проводимая медикаментозная терапия, включающая прием диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, а также инфузии инотропных препаратов и левосимендана, не приводила к стойкой компенсации состояния и значительно не улучшала качество жизни. Кроме того, у большинства больных выявлено значительное повышение сопротивления малого круга кровообращения ($6,3 \pm 2,5$ ед. Вуда), что является препятствием к выполнению первичной ТС [5, 11] из-за высокой опасности первичной дисфункции трансплантированного сердца. Терминальная стадия застойной сердечной недостаточности сопровождается выраженными изменениями функции печени и почек (табл. 3).

Имплантация системы поддержки левого желудочка «INCOR» преследует цель не только дожить до трансплантации сердца, а главным образом восстановить функциональный статус потенциального реципиента, нормализовать кровоток в малом круге кровообращения, восстановить функцию всех органов и систем и как следствие существенно снизить риск возникновения осложнений после ТС.

Изучая полученные результаты, можно увидеть, что исходно выраженные нарушения функции печени и почек, имеющиеся у большей части наших больных, быстро уменьшались уже через неделю

после имплантации системы «INCOR». Функциональная активность печени и почек полностью восстановилась к 1–2 месяцам на фоне механической поддержки (табл. 3). Эти данные согласуются с результатами, представленными в многоцентровом исследовании [12], где изучалась функция печени и почек у 309 пациентов на фоне долговременной поддержки системой HeartMate II.

Использование долговременной механической поддержки сопряжено с высоким риском тромбозов и геморрагических осложнений, так как сопровождается обязательным приемом дезагрегантов и антикоагулянтных препаратов. У наших пациентов применялся протокол терапии, рекомендованный производителем [2]. Мы поддерживали уровень МНО 2,8–3,2, а уровень агрегации тромбоцитов около 30%. В настоящее время самые масштабные исследования выполнены на фоне долговременной поддержки системой HeartMate II [10]. Согласно этим данным, необходимый уровень МНО должен находиться в пределах 1,5–2,5 [3]. Это позволяет существенно снизить риск геморрагических и тромбозов осложнений. Применяемый нами антикоагулянтный протокол, рекомендованный при имплантации системы «INCOR», существенно отличается в сторону гипокоагуляции. Тем не менее это не позволило нам избежать тромбозов осложнений, что, вероятно, связано с конструктивными особенностями данного вида аксиального насоса. Аналогичные результаты представлены в работе [13], анализирующей клиническое применение системы «INCOR» в качестве моста к трансплантации у 15 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. В этой работе тромбозов осложнений и геморрагические осложнения встречались у 10 из 15 пациентов на фоне аналогичного нашему антикоагулянтного протокола (МНО 2,5–4).

Наличие постоянных входных ворот инфекции (кабель питания и управления, канюли) у ослабленных больных несет высокий риск инфекционных и

Таблица 4

Исходы после имплантации системы «INCOR»

Пациент	Продолжительность поддержки (дни)	Трансплантация сердца	Причины смерти
1	270	+	–
2	370	–	Сепсис, полиорганная недостаточность
3	252	+	–
4	154	–	ОНМК по ишемическому типу
5	54	–	ОНМК по ишемическому типу
6	292	–	Недостаточность правого желудочка
7	47	–	ОНМК по геморрагическому типу
8	180	+	–
9	17	–	ОНМК по ишемическому типу
10	948	+	–
11	300	+	–
12	300	+	–

септических осложнений. В нашем случае тяжелое гнойно-септическое осложнение встречалось в одном случае, хотя локальный инфекционный процесс наблюдался у большинства больных, находящихся на долговременной поддержке (более 6 месяцев), несмотря на тщательный хирургический уход. По данным различных авторов, инфекционные осложнения при механической поддержке встречаются от 21 до 89% в зависимости от типа инфекции и используемого насоса [7]. Исследование REMATCH продемонстрировало уровень 0,6 инфекционных событий на пациента в год, сопровождающихся сепсисом и составляющих до 41% смертельных случаев при механической поддержке [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение в клинической практике имплантируемой системы для вспомогательного кровообращения «INCOR» позволяет достигнуть выраженного регресса проявлений сердечной недостаточности и дождаться выполнения успешной трансплантации сердца. Но, к сожалению, проведение механической поддержки сердца сопряжено с риском грозных осложнений, таких как тромбоэмболия, геморрагический инсульт, сепсис и нарастание бивентрикулярной недостаточности. Однако когда пациент находится в критическом состоянии из-за прогрессирующей сердечной недостаточности, имплантация системы механической поддержки сердца позволяет не только вывести больного из критического состояния, но и дождаться трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коледа Н.В., Осиев А.Г., Чернявский А.М. Непосредственные результаты стентирования коронарных артерий у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2006; 2: 39–43.
2. Chernyavskiy A.M., Marchenko A.V., Lomivorotov V.V. et al. Left Ventricular Assist Device Implantation Combined with Surgical Ventricular Reconstruction. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39 (5): 627–629.
3. Boyle A.J., Russell S.D., Teuteberg J.J. et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (9): 881–887.
4. Dembitsky W.P., Tector A.J., Park S. et al. Left ventricular assist device performance with long term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (6): 2123–2129, 2129–2130.
5. Gorlitzer M., Ankermit J., Fiegl N. et al. Is the transpulmonary pressure gradient a predictor for mortality after orthotopic cardiac transplantation? *Transplant. International.* 2005; 18 (4): 390–395.

6. Gorodeski E.Z. et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 320–324.
7. Holman W.L., Rayburn B.K., McGiffin D.C. et al. Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): (S48–S57).
8. Jens Garbade et al. Current Trends in Implantable Left Ventricular Assist Devices. *Cardiology Research and Practice.* 2011: 9.
9. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report 2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1089–1103.
10. Miller L.W., Pagani F.D., Russell S.D. et al. HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (9): 885–896.
11. Murali S., Kormos R.L., Uretsky B.F. et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am. Heart J.* 1993; 126 (4): 896–904.
12. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation.* 2009; 8; 120 (23): 2352–2357.
13. Schmid C., Tjan T.D., Etz C. et al. First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; Sep 24 (9): 1188–1194.
14. Shapiro P.A., Lazar R.M., Miller L.W. et al. Randomized Evaluation of mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1435–1443.
15. Stevenson L.W., Kormos R.L. Mechanical Cardiac Support 2000: current applications and future trial design. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20 (1): 1–38.

REFERENCES

1. Koleda N.V., Osiev A.G., Chernyavskiy A.M. The results of coronary arteries stenting in patients with low ejection fraction of left ventricle. *Circulation pathology and cardiosurgery.* 2006; 2: 39–43 (in rus).
2. Chernyavskiy A.M., Marchenko A.V., Lomivorotov V.V. et al. Left Ventricular Assist Device Implantation Combined with Surgical Ventricular Reconstruction. *Tex. Heart Inst. J.* 2012; 39 (5): 627–629.
3. Boyle A.J., Russell S.D., Teuteberg J.J. et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (9): 881–887.
4. Dembitsky W.P., Tector A.J., Park S. et al. Left ventricular assist device performance with long term circulatory support: lessons from the REMATCH trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (6): 2123–2129, 2129–2130.

5. Gorlitzer M., Ankermit J., Fiegl N. et al. Is the transpulmonary pressure gradient a predictor for mortality after orthotopic cardiac transplantation? *Transplant. International*. 2005; 18 (4): 390–395.
6. Gorodeski E.Z. et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 320–324.
7. Holman W.L., Rayburn B.K., McGiffin D.C. et al. Infection in ventricular assist devices: prevention and treatment. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): (S48-S57).
8. Jens Garbade et al. Current Trends in Implantable Left Ventricular Assist Devices. *Cardiology Research and Practice*. 2011: 9.
9. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report 2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1089–1103.
10. Miller L.W., Pagani F.D., Russell S.D. et al. HeartMate II Clinical Investigators. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (9): 885–896.
11. Murali S., Kormos R.L., Uretsky B.F. et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am. Heart J.* 1993; 126 (4): 896–904.
12. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device *Circulation*. 2009; 8; 120 (23): 2352–2357.
13. Schmid C., Tjan T.D., Etz C. et al. First clinical experience with the Incor left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; Sep 24 (9): 1188–1194.
14. Shapiro P.A., Lazar R.M., Miller L.W. et al. Randomized Evaluation of mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1435–1443.
15. Stevenson L.W., Kormos R.L. Mechanical Cardiac Support 2000: current applications and future trial design. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20 (1): 1–38.

ОБРАЗОВАНИЕ БИОПЛЕНОК ШТАММАМИ ГОСПИТАЛЬНОЙ ФЛОРЫ, ВЫДЕЛЕННЫМИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ ПАЦИЕНТОВ, НА ПОВЕРХНОСТИ МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Немец Е.А.¹, Юнес Р.А.², Худошин А.К.³, Габриэлян Н.И.²,
Севастьянов В.И.¹

¹ Отдел биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – профессор В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

³ Факультет биологической и медицинской физики (декан – к. м. н. А.В. Мелерзанов) Московского физико-технического института (государственный университет) (ректор – академик РАМН Н.Н. Кудрявцев), Москва, Российская Федерация

Цель. Изучить процесс образования биопленок штаммами условно-патогенной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, на поверхности медицинских материалов и изделий. **Материалы и методы.** Образование биопленок штаммами *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения, на поверхности (политетрафторэтилен, медицинский полиэтилен, полиоксибутират-ко-валерат, силикон, поливинилхлорид) изучено модифицированным методом для работы с поверхностью медицинских материалов и изделий. **Результаты.** Изучено влияние природы материала, а также гидрофилизации поверхности на процесс образования биопленок штаммами условно-патогенной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения. Показано, что одни штаммы демонстрируют тенденцию к повышенному образованию биопленки на более гидрофобных поверхностях, например, *Acinetobacter spp.* В то же время активность *Staphylococcus aureus* на силиконовой (гидрофобной) поверхности минимальна. Другие штаммы практически одинаково образуют биопленки как на гидрофильной поверхности, так и на гидрофобной, например штамм *Serratia liquefaciens*. Также было показано, что гидрофилизация поверхности ПЭГ до 50% для всех изученных штаммов приводит к многократному снижению количества образованных биопленок. **Заключение.** Склонность к образованию биопленок конкретного штамма госпитальной флоры носит индивидуальный характер и зависит от природы медицинского материала и физико-химических характеристик его поверхности. Гидрофилизация поверхности медицинского материала сопровождается снижением риска биопленкообразования.

Ключевые слова: штаммы госпитальной флоры, образование биопленки, полиэтилен, политетрафторэтилен, поливинилхлорид, силикон, полиоксибутират-ко-валерат, гидрофилизация.

BIOFILM FORMATION ON THE SURFACE OF MATERIALS AND MEDICAL PRODUCTS BY NOSOCOMIAL STRAINS ISOLATED FROM THE BIOLOGICAL SUBSTRATES OF PATIENTS

Nemets E.A.¹, Yunes R.A.², Khudoshin A.K.³, Gabrielyan N.I.², Sevastyanov V.I.¹

¹ Department of biomedical technology and delivery systems (Head – prof. V.I. Sevastianov) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier), Moscow, Russian Federation

² Department of suppurative and septic complications (Head – doct. med. sci. N.I. Gabrielyan) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier), Moscow, Russian Federation

³ Department of biological and medical physics (Head – kand. med. sci. A.V. Melerzanov) Moscow Institute of Physics and Technology (State University) (Head – academician of RAMSci N.N. Kudryavtsev), Moscow, Russian Federation

Aim. To study the ability of hospital-associated strains isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, to form biofilms on the surface of medical materials and products.

Materials and methods. The formation of biofilms of strains of *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp.* isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, on different surfaces (politetrafluorotilen, medical polyethylene, Polyoxybutirate-to-valerate, silicone, polyvinyl chloride), was studied by a modified method for the surface of the medical materials and products. **Results.** The influence of the material nature, as well as hydrophilization of the surface, on the ability of hospital-associated strains, isolated from the biological substrates of patients operated on under extracorporeal circulation, to form biofilms is studied. It is shown that that certain strains exhibit an increased tendency to biofilm formation on more hydrophobic surfaces, e. g., *Acinetobacter spp.* At the same time the activity of *Staphylococcus aureus* on silicon surface (hydrophobic surface) is minimal. Other strains almost equally form biofilms on hydrophilic and hydrophobic surfaces e.g. *Serratia liquefaciens*. It was also shown that the surface hydrophilization of PEG to 50% for all the studied strains leads to dramatic reduction of biofilm formation. **Conclusion.** The tendency to form biofilms of a particular hospital-associated strain is individual and depends on the nature of the medical material and physical-chemical characteristics of its surface. Hydrophilization of the surface of the medical material is accompanied by a lowered risk of biofilm formation.

Key words: hospital-associated strains, biofilm formation, polyethylene, polytetrafluoroethylene, polyvinylchloride, silicone, polyoxybutirate-to-valerate, hydrophilization.

Немец Евгений Абрамович – д. б. н., в. н. с. отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – профессор В.И. Севастьянов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье). *Юнес Роман Абдаллаевич* – лаборант-исследователь отдела эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений (зав. – д. м. н. Н.И. Габриэлян) того же центра. *Габриэлян Нина Индзаровна* – д. м. н., заведующая отделом эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений того же центра. *Севастьянов Виктор Иванович* – руководитель отдела биомедицинских технологий и систем доставки того же центра. *Худошин Алексей Константинович* – студент факультета биологической и медицинской физики (декан – к. м. н. А.В. Мелерзанов) Московского физико-технического института (государственный университет) (ректор – академик РАМН Н.Н. Кудрявцев).

Для корреспонденции: Юнес Роман Абдаллаевич. Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, к. 2, к. 308.

Телефон: +7-926-255-34-26. E-mail: romanyunes@gmail.com.

Nemets Evgeny Abramovich – doct. biol. sci, senior research fellow, laboratory of biomaterials and delivery systems (Head – professor V.I. Sevastianov), FGBU «Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs», Ministry of Health, Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gauthier). *Yunes Roman Abdallaevich* – research fellow, Department of suppurative and septic complications (Head – doct. med. sci. N.I. Gabrielyan) of the same center. *Gabrielyan Nina Indzarovna* – doct. med. sci., head of Department of suppurative and septic complications at the same center. *Sevastianov Victor Ivanovich* – professor, Head of the department of biomedical technology and delivery systems at the same centre. *Khudoshin Alexey Konstantinovich* – a student of the Moscow physical-technical Institute (State University) (Head – academician of RAMSci N.N. Kudryavtsev), department of biological and medical physics (Head – kand. med. sci. A.V. Melerzanov).

For correspondence: Yunes Roman Abdallaevich. Address: Moscow, Mikluho-Maklaya street, bd. 21/2, room 308.

Phone: +7-926-255-34-26. E-mail: romanyunes@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что одним из важных свойств условно-патогенной флоры является способность к пленкообразованию [1, 2]. Активность пленкообразования (АПО) госпитальной флоры играет существенную роль как в патогенезе послеоперационных инфекционных осложнений, так и любых инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [3]. Важную роль биопленки играют в развитии различных послеоперационных инфекций (грибковых, вирусных, инфекций кровотока), например, катетер-ассоциированных [4]. Микроорганизмы, ассоциированные в биопленки, становятся в 100–1000 раз устойчивее к ингибирующему действию антибиотиков [3], что существенно осложняет борьбу с ними. Биопленка способна служить защитной оболочкой для многих возбудителей как грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus viridans*), так и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*) [5]. Биопленкообразование лежит в основе развития бактериемии у детей при гемодиализе [6], возникновения инфекционных осложнений при протезировании [7] и т. д. Образуются биопленки и на катетерах, например, центральных венозных или мочевых, а также механических клапанах сердца [8–10].

Для качественной и количественной регистрации процесса образования биопленок *in vitro* и *in vivo* применяют широкий набор методов – конфокальную, лазерную или электронную сканирующую микроскопию [11], спектрофотометрические и колориметрические методы [12, 13], метод подсчета количества колониеобразующих единиц [14, 15] и ряд других.

Цель настоящего исследования – изучить влияние природы материала на активность пленкообразования штаммов условно-патогенной флоры, выделенных из биологических субстратов пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие материалы и медицинские изделия:

- 1) полиэтилен медицинский (ПЭ) в виде пленок толщиной 100 микрон, ГОСТ 10354-82, Россия;
- 2) тефлон (ПТФЭ) в виде пленок с гладкой поверхностью толщиной 1 мм (ООО «ТПК «Белтимпэкс», Россия, Москва);
- 3) полиоксибутират-ко-валерат {П(ОБ-ОБ)} («Sigma-Aldrich», США), а также образцы П(ОБ-ОБ), пластифицированные полиэтиленгликолем в соотношении от 20 до 100% по весу полимера;

- 4) мочевого катетер (МК) Фолея двухходовой («АПЕКСМЕД ИНТЕРНЭШНЛ Б.В.», Нидерланды); изготовлен из латекса-каучука, покрытого силиконом;
- 5) кровопроводящая магистраль для гемодиализа (КМГ) BasicLine (Fresenius medical care, Германия); изготовлена из прозрачного медицинского ПВХ;
- 6) трубка мочеприемника (ТМ) (Flexicare, Великобритания); изготовлена из прозрачного медицинского ПВХ, не содержит латекса.

В качестве объектов, образующих биопленки, были выбраны штаммы, часто высеваемые с поверхности катетеров или дренажей, у пациентов, перенесших операции по пересадке солидных органов: *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*

Для регистрации активности биопленкообразования нами был применен метод [13], модифицированный для работы с поверхностью медицинских материалов и изделий. В отличие от оригинальной методики, где выращивание биопленок происходит на 96-луночных планшетах, в нашем случае биопленки выращивали в условиях непосредственного контакта бактериальной суспензии с образцами исследуемых материалов. В стеклянные пробирки, содержащие 2 мл мясопептонного бульона (МПБ) и твердый носитель, вносили 100 мкл посевного материала ($1,5 \times 10^8$ клеток/мл). Соотношение поверхность/объем исследуемого материала составляло 5 см²/мл. В контрольном («холостом») опыте посевной материал в пробирку не вносили. Образцы культивировали в течение 48 ч при 37 °С, после чего промывали 0,9% раствором NaCl, сушили при температуре 60 °С в течение 60 минут и окрашивали 0,1% водным раствором кристаллического фиолетового (КФ) в течение 5 мин. Несвязанный краситель удаляли тщательной промывкой дистиллированной водой, а связанный экстрагировали в 2 мл 96% этанола.

Оптическую плотность (D) полученного раствора регистрировали на фотоколориметре КФК-2 (Россия) при 590 нм. Чем выше оптическая плотность экстракта, тем выше активность пленкообразования исследуемого штамма.

Контактный угол по воде (Θ°) измеряли при помощи прибора фирмы KSV, модель САМ 101. Чем выше Θ° , тем гидрофобнее поверхность материала.

Данные представлены в виде среднего \pm SD (стандартное отклонение). Статистический анализ был выполнен с применением средств Microsoft Excel. Двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями был применен для статистической обработки полученных результатов. Чем выше уровень значимости (в процентах), тем выше вероятность,

что различия между сравниваемыми объектами не случайны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлены результаты оценки способности штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности материалов медицинского назначения различной природы.

Гидрофильность поверхности (значения краевого угла смачивания Θ°) исследованных материалов изменяется в ряду: ПТФЭ ($\Theta^\circ = 108$) < ПЭ ($\Theta^\circ = 95$) < П(ОБ-ОВ) ($\Theta^\circ = 80$).

Активность пленкообразования штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* не зависит от природы поверхности и гидрофильности исследуемого материала.

Одни штаммы, например, *Acinetobacter spp.*, демонстрируют тенденцию к повышенному образованию биопленки на более гидрофобных поверхностях. Другие штаммы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens* и *Pseudomonas aeruginosa*, предпочитают более гидрофильный материал [П(ОБ-ОВ)]. В то же время у штамма *Klebsiella pneumoniae* минимальная активность пленкообразования наблюдается в случае ПЭ, демонстрирующего среднюю среди исследованных материалов гидрофильность поверхности.

На рис. 2 представлены результаты регистрации биопленкообразования разных штаммов на поверхности коммерческих медицинских изделий.

Штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *Klebsiella pneumoniae* имеют большую склонность формировать биопленки на поверхности силикона (МК). В то же время активность пленкообразования *Staphylococcus aureus* на силиконовой поверхности минимальна, а штамм *Serratia liquefaciens* практически одинаково образует биопленки как на поверхности ПВХ, так и на силиконе. Несмотря на то, что кровопроводящая магистраль для гемодиализа (КМГ) и трубка мочеприемника (ТМ) изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), активность биопленкообразования на их поверхности в случае *Staphylococcus aureus*, *Serratia liquefaciens* и *Klebsiella pneumoniae* достоверно различается.

Скорее всего, это является следствием различий физико-химических и топографических характеристик их поверхности, обусловленных разницей в технологии изготовления этих изделий.

На рис. 3 представлено влияние гидрофилизации поверхности на биопленкообразование. Введение высокогидрофильного агента (ПЭГ) в состав П(ОБ-ОВ) сопровождается падением краевого угла смачивания с 80 до 69 градусов.

Введение 20% ПЭГ приводит к снижению активности пленкообразования лишь в случае *Klebsiella*

pneumoniae, а для *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter spp.* биопленка становится даже массивнее. Однако дальнейшее повышение концентрации ПЭГ до 50% для всех изученных штаммов приводит к многократному снижению количества образованных биопленок. Дальнейшая гидрофилизация поверхности при увеличении концентрации ПЭГ до 100% не сопровождается снижением активности пленкообразования для большинства штаммов бактерий,

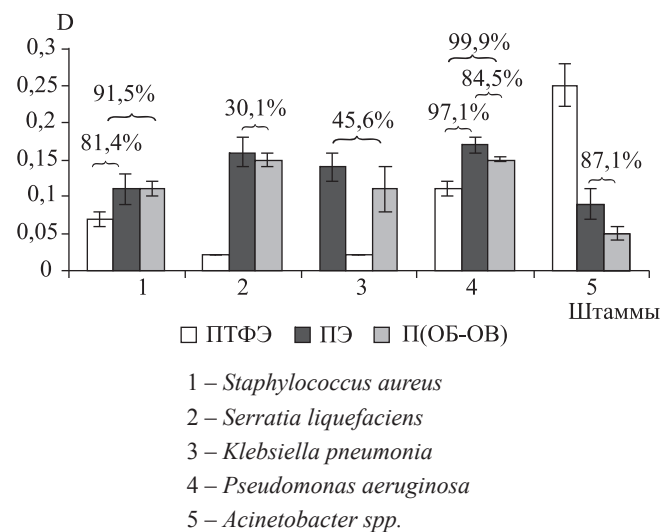


Рис. 1. Оценка способности различных штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности ПТФЭ, ПЭ и П(ОБ-ОВ)

Примечание. Здесь и далее на рисунках: чем выше значения оптической плотности раствора экстрагированного красителя (D), тем выше активность пленкообразования штамма на поверхности материала или изделия. Чем выше уровень значимости (%) двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями, тем выше вероятность, что различия между сравниваемыми объектами не случайны.

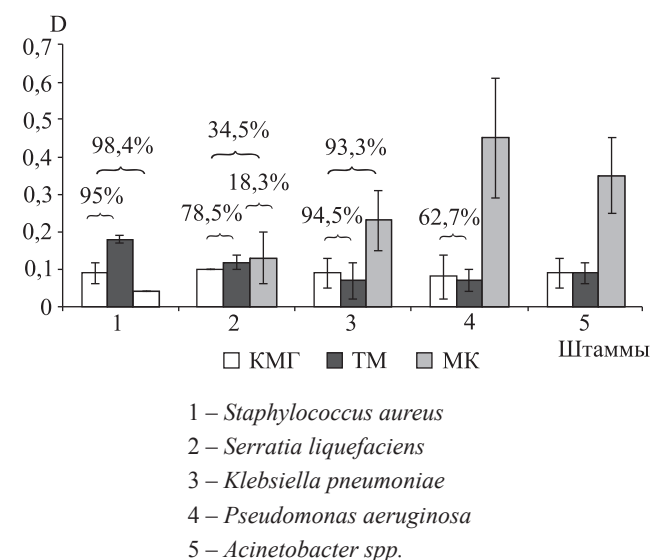


Рис. 2. Оценка способности различных штаммов бактерий образовывать биопленки на поверхности материалов и медицинских изделий

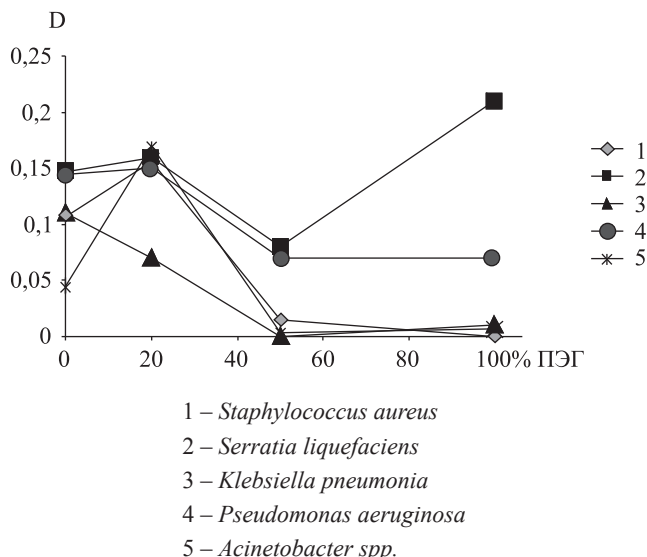


Рис. 3. Оценка влияния разного количества добавленного пластификатора (ПЭГ) в состав полимера ПОБ на способность различных штаммов бактерий формировать биопленки на их поверхности

а в случае *Serratia liquefaciens* наблюдается даже ее двукратное повышение.

Как следует из представленных данных, природа и физико-химия поверхности как медицинских материалов, так и коммерческих изделий медицинского назначения, во многом определяет склонность того или иного штамма госпитальной флоры к образованию биопленок.

Известно, что первичная адгезия бактерий к имплантируемым медицинским изделиям, во многом определяющая их склонность к образованию биопленок, происходит благодаря неспецифическому взаимодействию с поверхностью [16], которая, в свою очередь, регулируется процессами адсорбции белков. Таким образом, в клинической среде адгезия бактерий и последующее формирование биопленок строго детерминировано способностью материалов адсорбировать вещества из своего окружения. Адсорбция белков, в свою очередь, определяется физико-химическими свойствами поверхности материала или изделия [17]. Как правило, гидрофилизация поверхности сопровождается снижением общего количества адсорбированных белков, что объясняет снижение склонности к образованию бактериальных пленок в результате введения в состав материала гидрофильного наполнителя [18]. Обнаруженные индивидуальные различия в характере биопленкообразования различных штаммов на поверхности одного и того же материала или изделия, скорее всего, определяются составом слоя адсорбированных белков, оптимальным с точки зрения необратимой адгезии, и последующего увеличения биомассы одного из штаммов, но не столь благоприятных с точки зрения биопленкообразования другого штамма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Склонность к образованию биопленок конкретного штамма госпитальной флоры носит индивидуальный характер и зависит от природы медицинского материала и физико-химических характеристик его поверхности.

Гидрофилизация поверхности медицинского материала сопровождается снижением риска биопленкообразования.

Опираясь на информацию о спектре патогенных микроорганизмов, присутствующих в конкретном отделении клиники, можно произвести целенаправленный выбор изделий, обеспечивающих снижение риска осложнений, связанных с образованием биопленки на их поверхности.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-04-12017офи_м

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Романова Н.И., Циркульникова О.М. Госпитальная микрофлора и биопленки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (3): 83–91.
2. Романова Н.И., Буданова Е.В., Спирина Т.С. Способность нозокомиальных штаммов к образованию биопленок. Труды научно-практической конференции по внутрибольничным инфекциям в больницах и различных областях. 2012; 58–59.
3. Donlan R.M. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 322: 133–161.
4. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (2): 130–144.
5. Stefanidis C.J. Prevention of catheter-related bacteremia in children on hemodialysis: time for action. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2087–2095.
6. Bink A., Pellens K., Cammue B. P.A., Thevissen K. How to eradicate Candida Biofilms? *The Open Mycology J.* 2011; 5: 29–38.
7. Afreenish H., Javaid U., Kaleem F., Omair M. Khalid A., Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in clinical isolates. *Braz. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 305–311.
8. Thomsen T.R., Hall-Stoodley L., Moser C., Stoodley P. The role of bacterial biofilms in Infections of Catheters and Shunts. *Biofilm infections.* 2011; 91–109.
9. Chandra J., Long L., Ghannoum M.A., Mukherjee P.K. A rabbit model for evaluation of catheter-associated fungal biofilms. *Virulence.* 2011; 2 (5): 466–474.
10. Danish M.S., Rabih O.D. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology.* 2012; 9: 305–314.
11. Costerton J.W. The biofilm primer. *Springer series on Biofilms.* 2007; 1: 3.

12. Kwasny S.M., Opperman T.J. Static biofilm cultures of Gram-positive pathogens grown in a microtiter format used for anti-biofilm drug discovery. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2010; 1 (50): 1–27.
13. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? *Микробиология.* 2007; 76 (2): 125–138.
14. Tirri T., Söderling E., Malin M., Peltola M., V. Seppälä J., O. Närhi T. Adhesion of respiratory-infection-associated microorganisms on degradable thermoplastic composites. *International Journal of Biomaterials.* 2009: 6.
15. Dunne W. M. Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews.* 2002; 15 (2): 155–166.
16. Oliveira R., Azeredo J., Teixeira P., Fonseca A.P. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion in Biofilm Community Interactions. *Chance or Necessity.* 2001; 11–22.
17. Севастьянов В.И. Взаимодействие чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами биологических сред. *Биосовместимые материалы (учебное пособие).* Под ред. В.И. Севастьянова и М.П. Кирпичникова. М.: МИА, 2011: 77–129.
5. Stefanidis C.J. Prevention of catheter-related bacteremia in children on hemodialysis: time for action. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 2087–2095.
6. Bink A., Pellens K., Cammue B. P.A., Thevissen K. How to eradicate Candida Biofilms? *The Open Mycology J.* 2011; 5: 29–38.
7. Afreenish H., Javaid U., Kaleem F., Omair M. Khalid A., Iqbal M. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in clinical isolates. *Braz. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (4): 305–311.
8. Thomsen T.R., Hall-Stoodley L., Moser C., Stoodley P. The role of bacterial biofilms in Infections of Catheters and Shunts. *Biofilm infections.* 2011; 91–109.
9. Chandra J., Long L., Ghannoum M.A., Mukherjee P.K. A rabbit model for evaluation of catheter-associated fungal biofilms. *Virulence.* 2011; 2 (5): 466–474.
10. Danish M.S., Rabih O.D. New strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology.* 2012; 9: 305–314.
11. Costerton J.W. The biofilm primer. *Springer series on Biofilms.* 2007; 1: 3.
12. Kwasny S.M., Opperman T.J. Static biofilm cultures of Gram-positive pathogens grown in a microtiter format used for anti-biofilm drug discovery. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 2010; 1 (50): 1–27.
13. Nikolaev Y.A., Plakunov V.K. Biofilm – «city of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology.* 2007; 76 (2): 125–138 (in rus).
14. Tirri T., Söderling E., Malin M., Peltola M., V. Seppälä J., O. Närhi T. Adhesion of respiratory-infection-associated microorganisms on degradable thermoplastic composites. *International Journal of Biomaterials.* 2009: 6.
15. Dunne W. M. Jr. Bacterial adhesion: seen any good biofilms lately? *Clinical Microbiology Reviews.* 2002; 15 (2): 155–166.
16. Oliveira R., Azeredo J., Teixeira P., Fonseca A.P. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion in Biofilm Community Interactions. *Chance or Necessity.* 2001; 11–22.
17. Sevastiyarov V.I. Interaction between a foreign surface with protein and cellular components of biological media. *Biocompatible materials (textbook).* Ed. VI Sevastianov and M.P. Kirpichnikov. Moscow: MIA, 2011: 77–129.

REFERENCES

1. Gabrielyan N.I., Gorskaya E.M., Romanova N.I., Tsurulnikova O.M. Hospital microflora and biofilm. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs.* 2012; 14 (3): 83–91 (in rus).
2. Romanova N.I., Budanov E.V., Spirina T.S. The ability of nosocomial strains to form biofilms. Proceedings of the scientific-practical conference on nosocomial infections in hospitals and different areas. 2012; 58–59 (in rus).
3. Donlan R.M. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2008; 322: 133–61.
4. Berezhansky B.V., Zhevnerov A.A. Catheter-associated bloodstream infections. *Clinical Microbiology. Antimicrobial Chemotherapy.* 2006; 8 (2): 130–144 (in rus).

РАЗРАБОТКА МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПОЛУЧЕНИЮ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРОЛИКОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н.

Лаборатория клеточной трансплантации (зав. – д. м. н. Н.Н. Скалецкий) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

Цель. Проведение сравнительного морфологического анализа поджелудочной железы взрослых и новорожденных кроликов как приемлемой модели для получения культур островковых клеток, обладающих низкой иммуногенностью, являлось целью настоящего исследования. **Материалы и методы.** Поджелудочную железу взрослых и новорожденных кроликов и полученные культуры островковых клеток исследовали с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. **Результаты.** Показано, что поджелудочная железа взрослых кроликов содержит большое количество экзокринной ткани, и ее культивирование не позволяет получить очищенные от примесей островковые клетки. В противоположность этому из поджелудочной железы новорожденных кроликов, в которой соотношение островков и экзокринной ткани гораздо выше, можно получить высокоочищенные культуры островковых клеток. **Заключение.** Морфологические особенности поджелудочной железы новорожденных кроликов позволяют использовать ее как модель для получения культур островковых клеток, обладающих низкой иммуногенностью.

Ключевые слова: поджелудочная железа, культуры островковых клеток.

DEVELOPMENT OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO OBTAINING ISLET CELLS BASED ON THE RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE PANCREAS OF RABBITS OF DIFFERENT AGES

Skaletskiy N.N., Kirsanova L.A., Baranova N.V., Bubentsova G.N.

Cell transplantation laboratory (Head – Doctor of med. sci N.N. Skaletskiy) Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Director – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

Purpose. A comparative morphological analysis of adult pancreas and newborn rabbits as acceptable model for obtaining of islet cell cultures having a low immunogenicity was a goal of this study. **Materials and methods.** Pancreas from adult and newborn rabbits and islet cell culture was examined by histological and immunohistochemical techniques. **Results.** Shown, the pancreas of adult rabbits contains great amount of exocrine tissue and culturing it does not allow to obtain the purified islets of impurities. By contrast, pancreas of newborn rabbits in which the ratio of the islets and the exocrine tissue is much higher, it is possible to obtain highly purified cultures of islet cells. **Conclusion.** Morphological features of newborn rabbit pancreas can use it as a model for obtaining cultures of islet cells having low immunogenicity.

Key words: pancreas, islet cell cultures.

ВВЕДЕНИЕ

Применение интрапортальной аллотрансплантации островков поджелудочной железы при лечении тяжелых форм сахарного диабета 1-го типа позволяет добиться инсулинонезависимости у 50–60% реципиентов в течение 1 года при обеспечении иде-

ального глюкозного метаболизма [1]). Однако широкое применение указанного трансплантационного метода невозможно по двум основным причинам, первая из которых – дефицит доноров, которыми являются чаще всего люди, погибшие от черепно-мозговой травмы, и вторая – необходимость постоп-

янного приема иммуносупрессивных препаратов. Если первая причина в той или иной степени будет сохраняться всегда и не зависит от уровня научных знаний, то устранение второй причины возможно благодаря проведению необходимых научных исследований.

В течение многих лет предпринимаются попытки избежать иммуносупрессии при трансплантации островков с помощью их иммунологической изоляции. Последняя чаще всего осуществляется путем микроинкапсуляции выделенных островков. Наибольшего успеха в этом направлении добились новозеландские ученые [2]). Ими проведены масштабные доклинические исследования по ксенотрансплантации островков, выделенных из поджелудочной железы новорожденных свиней и помещенных в микрокапсулы, различным животным, включая приматов. Однако при проведении ограниченных клинических испытаний были выявлены клиничко-лабораторные и гистологические данные, свидетельствовавшие о наступлении сверхострого отторжения части пересаженных островков, произошедшего, по-видимому, вследствие разрушения или повреждения микрокапсул и нарушения их иммуноизолирующих свойств.

По нашему мнению, более надежным и перспективным является снижение иммуногенности, которое можно достигнуть путем предтрансплантационной обработки донорской островковой ткани, прежде всего с помощью ее культивирования *in vitro*. Применяемые в процессе культивирования методические приемы имеют своей целью удаление экзокринной ткани при селективном выживании эндокринных (островковых) клеток, а также удаление тех клеточных элементов (клетки эндотелия, лейкоциты и др.), которые могут инициировать отторжение трансплантата после его введения чужеродному реципиенту. Для проведения экспериментов по разработке метода инкубации панкреатической ткани, обеспечивающего ее очистку от «ненужных» клеток, нами в качестве доступного донорского мате-

риала была использована кроличья поджелудочная железа. Главной целью настоящего исследования явилось изучение морфологических особенностей поджелудочной железы кроликов различного возраста (новорожденных и взрослых) как потенциального источника получения островковых клеток. Аналогичных исследований, судя по данным, опубликованным в доступной нам литературе, проведено не было.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные-доноры

Кроликов породы «Российская шиншилла» получали из специального питомника РАМН, обеспечивающего отсутствие у животных инфекционных заболеваний. В качестве доноров поджелудочной железы использовали взрослых (3-месячных) и новорожденных (1–3-дневных) кроликов.

Гистологические исследования

С целью морфологического анализа поджелудочной железы применяли как общегистологические, так и специфические иммуногистохимические методы. Для гистологического исследования материал (поджелудочная железа новорожденных кроликов и образцы различных отделов поджелудочной железы взрослых кроликов) фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали рутинным способом и заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Маллори. Выявление основных типов островковых клеток поджелудочной железы проводили с помощью иммуногистохимического окрашивания, следуя классической методике с пероксидазой хрена и использованием моноклональных антител к инсулину и глюкагону (Sigma).

Наблюдение за процессом формирования культур островковых клеток проводили с помощью инвертированного микроскопа Nikon Eclipse TS 100.

Скалецкий Николай Николаевич – д. м. н., заведующий лабораторией клеточной трансплантации ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Кирсанова Людмила Анфилофьевна* – к. б. н., старший научный сотрудник той же лаборатории. *Баранова Наталья Владимировна* – научный сотрудник той же лаборатории. *Бубенцова Галина Николаевна* – научный сотрудник той же лаборатории.

Для корреспонденции: Скалецкий Николай Николаевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (499) 190-42-66. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

Skaletskiy Nikolay Nikolaevich – doctor of med. sci., head of cell transplantation laboratory, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Director – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Kirsanova Lyudmila Anfilofievna* – cand. of biol. sci., senior researcher at the same laboratory. *Baranova Natalia Vladimirovna* – researcher at the same laboratory. *Bubentsova Galina Nikolaevna* – researcher at the same laboratory.

For correspondence: Skaletskiy Nikolay Nikolaevich. Address: 123182, Moscow, Shchukinskaya, 1.

Tel.: 8 (499) 190-42-66. E-mail: NSkaletsky@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью проведенных гистологических и иммуногистохимических исследований показано, что в поджелудочной железе взрослых кроликов островки преимущественно расположены в хвостовой части органа и более или менее четко отделены прослойками соединительной ткани от окружающих их ацинусов экзокринной ткани (рис. 1–3). В поджелудочной железе новорожденных кроликов островки равномерно распределены по всей массе органа без видимого их отграничения от ацинарной ткани, в связи с чем изоляция островков как дискретных структур даже теоретически представляется невозможной. В неонатальной поджелудочной железе было отмечено существенно меньшее по сравнению со «взрослой» поджелудочной железой развитие экзокринной ткани и диффузное расположение небольших островков (рис. 4–6). Кроме того, выявлены гистологические признаки высокого про-

лиферативного потенциала островковых клеток поджелудочной железы новорожденных кроликов (рис. 7, 8). Все это позволило рассчитывать на успешное применение культивирования панкреатической ткани как единственной реальной альтернативы получения жизнеспособных островковых клеток без использования сложных и травмирующих эндокринную ткань стандартных манипуляций, используемых при выделении островков. В несколько раз более выраженное развитие экзокринной ткани в поджелудочной железе взрослых кроликов потребовало бы применения ферментного переваривания панкреатической ткани с последующей фильтрацией и центрифугированием в градиентах плотности, традиционно используемых при изоляции островков. Однако даже при успешном применении этих сложных и дорогостоящих процедур и получении какого-то количества изолированных островков последние наверняка будут содержать кровеносные

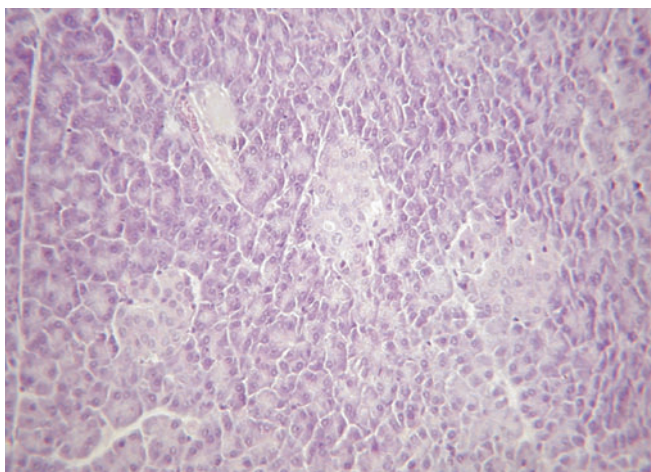


Рис. 1. Поджелудочная железа взрослого кролика, хвостовая часть. Окрашивание гематоксилином и эозином. ×200

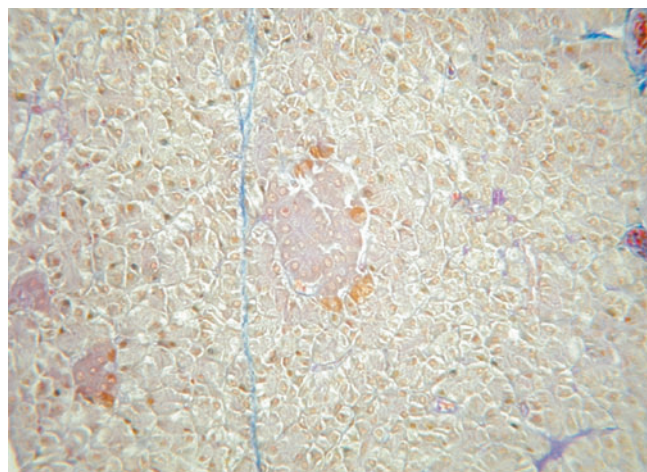


Рис. 2. Поджелудочная железа взрослого кролика, хвостовая часть. Окрашивание по Маллори. ×200

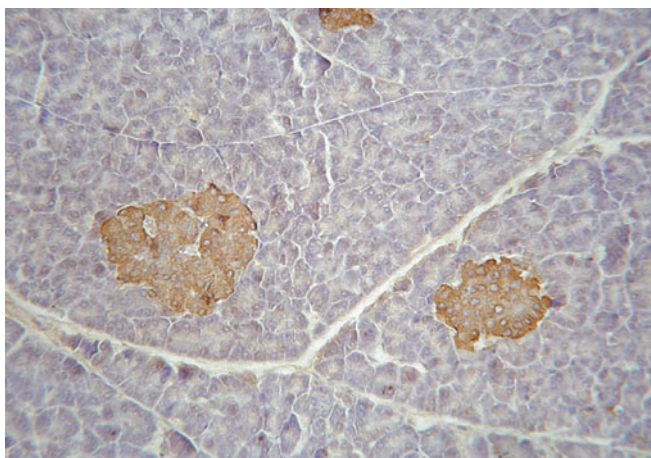


Рис. 3. Поджелудочная железа взрослого кролика, хвостовая часть. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину. ×400

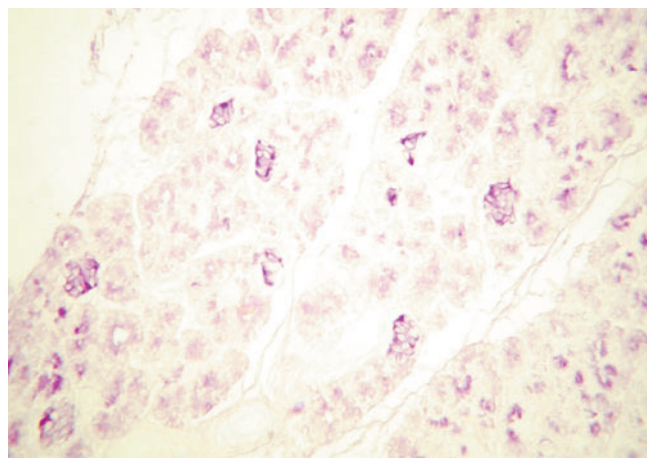


Рис. 4. Поджелудочная железа новорожденного кролика. Диффузное распределение большого количества островков. Окрашивание альдегидфуксином. ×400

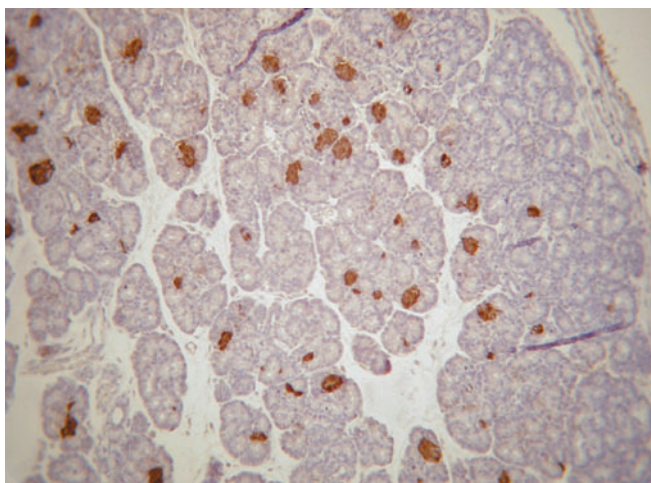


Рис. 5. Поджелудочная железа новорожденного кролика. Иммуногистохимическое окрашивание островков бета-клеток антителами к инсулину. $\times 200$

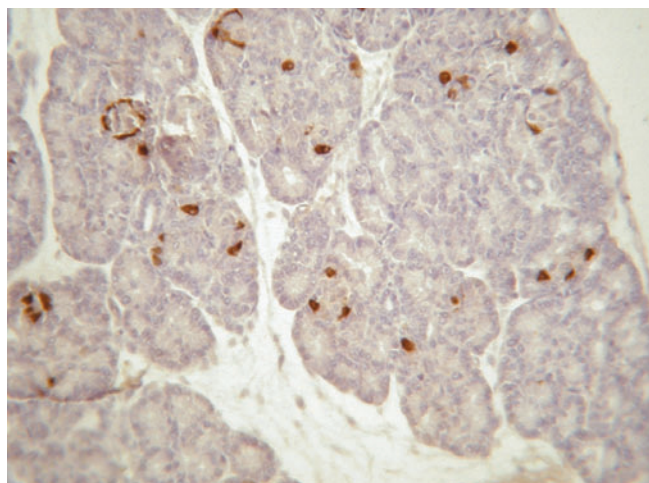


Рис. 6. Поджелудочная железа новорожденного кролика. Иммуногистохимическое окрашивание островков альфа-клеток антителами к глюкагону. $\times 400$

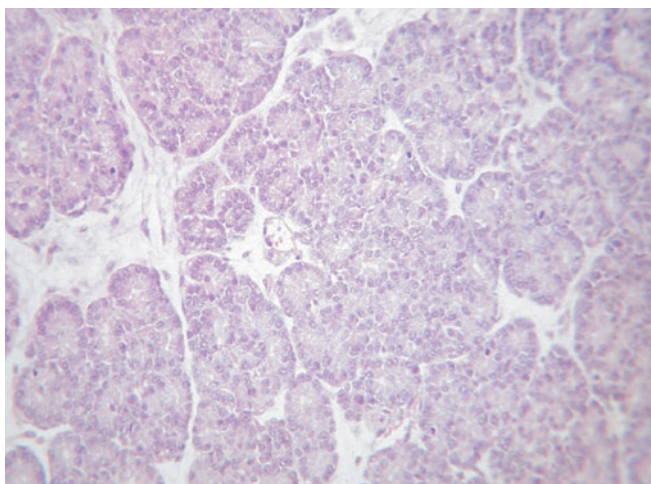


Рис. 7. Поджелудочная железа новорожденного кролика. Окрашивание гематоксилином и эозином. Множество митотически делящихся клеток паренхимы. $\times 400$

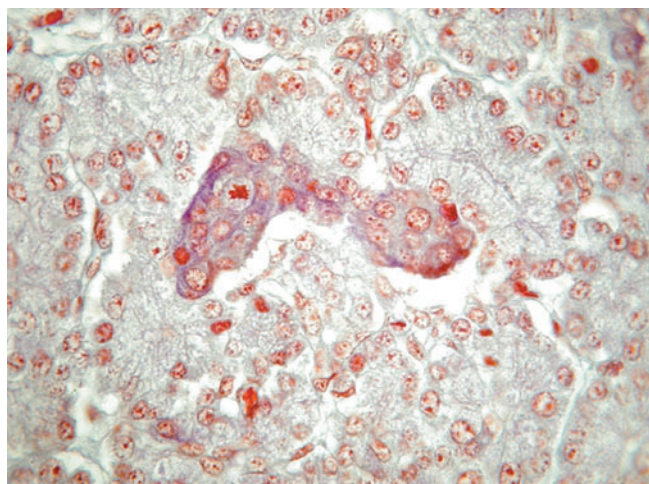


Рис. 8. Поджелудочная железа новорожденного кролика. Окрашивание островковых бета-клеток альдегидфуксином и альфа-клеток – смесью Хелми. В центре – митоз в островке. $\times 1000$

сосуды, и естественно, эндотелиальные клетки, а также различные иммунокомпетентные клетки, в связи с чем наша основная цель – получение неиммуногенного клеточного препарата – не будет достигнута. Поэтому было решено не делать попытки изолировать островки, а провести культивирование как поджелудочной железы новорожденных кроликов, так и поджелудочной железы взрослых кроликов, а именно ее хвостовой части.

Ниже приводятся основные этапы и результаты проведенных опытов по получению культур островковых клеток.

При обработке неонатальной поджелудочной железы проводилась тщательная очистка органа от соединительно-тканной капсулы, крупных сосудов и разветвлений выводных протоков. Шестидесять очищенных таким образом желез измельчали и рав-

ными порциями помещали в 3 культуральных флакона (каждый площадью 75 см^2) с ростовой средой 199 и добавлением фетальной телячьей сыворотки. При наблюдении под инвертированным микроскопом уже в первые дни культивирования в CO_2 -инкубаторе при 37°C была выявлена гибель экзокринной ткани. Образующийся при этом детрит удаляли при регулярной (каждые 2–3 дня) смене ростовой среды. На 3–4-е сутки инкубации на поверхности панкреатических микрофрагментов, в значительной степени очистившихся от экзокринной ткани, стали появляться отдельные клетки, которые, отщепляясь, оседали на дно культурального флакона (рис. 6). К 10-му дню культивирования эпителиоподобные «клетки-мигранты» заполняли почти всю поверхность культурального флакона. При этом они образовывали диплеты, триплеты, более крупные

клеточные скопления – кластеры (рис. 9). В то же время часть микрофрагментов поджелудочной железы оседала и прикреплялась к дну культурального флакона. В дальнейшем вокруг очага прикрепления происходило формирование однослойной зоны роста эпителиоподобных клеток (рис. 10). В определенной степени нами проведена идентификация клеток, входящих в состав обеих фракций полученных культур, в основном однослойных. В последних выявлены клетки, происходящие из протокового эпителия поджелудочной железы и являющиеся прогениторными – предшественниками островковых клеток [3, 4].

При обработке поджелудочной железы взрослых кроликов требовалось значительно больше времени на ее очистку от соединительно-тканых элементов, составляющих капсулу и межацинарные прослойки, а также на измельчение и промывание панкреатической ткани от выделившихся пищеварительных ферментов. Это, безусловно, существенно увеличивало срок ее ишемии и повышало опасность самопереваривания, что, вероятно, снижало выживаемость островковых клеток. Результаты достаточно длительного (14 дней) культивирования полученных микрофрагментов в условиях, аналогичных инкубации неонатальной поджелудочной железы, дали неудовлетворительные результаты. Сохранение значительного количества экзокринной ткани, в основном в виде детрита, при небольшой доле выжившей эндокринной (островковой) ткани позволило сделать вывод о нецелесообразности использования поджелудочной железы взрослых кроликов как источника культур островковых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поджелудочная железа новорожденных кроликов является наиболее перспективной моделью для разработки высокопродуктивных методов получения культур островковых клеток. Она соответствует сформулированным нами критериям «оптимальной» донорской поджелудочной железы как экспериментальной модели: 1) достаточное – для проявления специфической функциональной активности – развитие островковой ткани; 2) минимально возможная доля экзокринной ткани, которая при ее разрушении может привести к перевариванию эндокринных (островковых) клеток, а при сохранении в трансплантате способствовать его отторжению из-за своей высокой иммуногенности; 3) отсутствие необходимости при выделении островковой ткани в традиционном применении мощной ферментной обработки, продавливания через сито, центрифугирования в градиентах плотности и других «насильственных» процедур, которые существенно

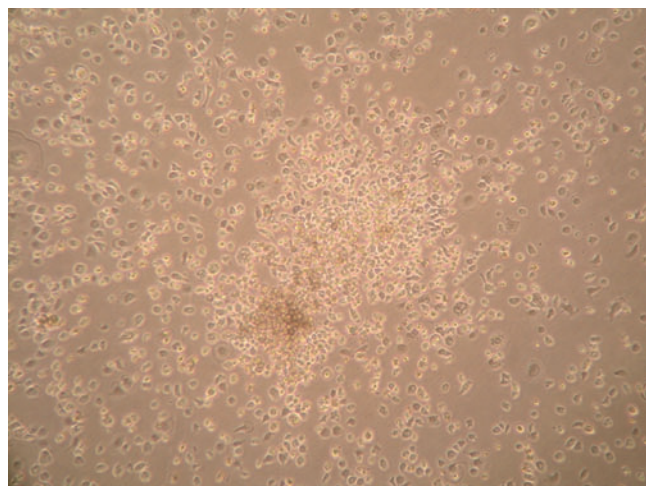


Рис. 9. Культура, состоящая только из мигрировавших островковых клеток. $\times 200$

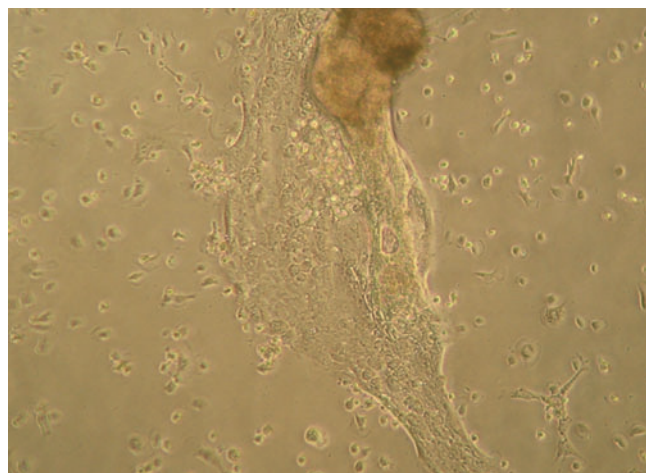


Рис. 10. Формирование монослоя прогениторных клеток вокруг очага прикрепления микрофрагмента поджелудочной железы новорожденного кролика. $\times 200$

уменьшают количество получаемой островковой ткани и приводят к нарушению ее морфологической целостности и функциональной способности. В пользу использования неонатальной поджелудочной железы как источника жизнеспособных островковых клеток свидетельствуют также данные [5] о резистентности островков поджелудочной железы плодов и новорожденных животных к гипоксическим повреждениям. Авторы приведенного исследования объясняют этот феномен способностью фетальной и неонатальной островковой ткани экспрессировать высокий уровень антиапоптотического протеина X-linked IAP, который экспрессируется в островках «взрослой» поджелудочной железы на низком уровне.

Возможность достижения высокой степени очистки островковых клеток от «ненужных» тканевых структур и клеток позволит значительно снизить их иммуногенность и сделать реальным выжи-

вание чужеродных островковых клеток в организме реципиента с сахарным диабетом без применения иммуносупрессии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-04-12017офи_м

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fiorina P., Shapiro A.M.J., Ricordi C., Secchi A. The clinical impact of islet transplantation. *American J. of Transplantation*. 2008; 8: 1990–1997.
2. Elliott R.B., Escobar L., Calafiore R., Garkavenko O.S. Transplantation of micro- and macroencapsulated piglet islets into mice and monkeys. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 466–469.
3. Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденев В.А., Бубенцова Г.Н., Пушкова И.А. Поджелудочная железа новорожденных кроликов как источник прогениторных клеток. *Вестн. транспл. и искусств. органов*. 2011; 1: 61–64.
4. Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Баранова Н.В., Скалецкий Н.Н., Зайденев В.А., Пушкова И.А. Особенности формирования островковоподобных кластеров при культивировании монослоя протокового эпителия. *Вестн. транспл. и искусств. органов*. 2012; 4: 74–79.
5. Hawthorne W.Y., Simond D.M., Stokes R. et al. Subcapsular fetal pig pancreas fragment transplantation provides normal blood glucose control in a preclinical model diabetes. *Transplantation*. 2011; 91 (5): 1515–1521.

REFERENCES

1. Fiorina P., Shapiro A.M.J., Ricordi C., Secchi A. The clinical impact of islet transplantation. *American J. of Transplantation*. 2008; 8: 1990–1997.
2. Elliott R.B., Escobar L., Calafiore R., Garkavenko O.S. Transplantation of micro- and macroencapsulated piglet islets into mice and monkeys. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 466–469.
3. Kirsanova L.A., Baranova N.V., Skaletskiy N.N., Zaydenov V.A., Bubentsova G.N., Pushkova I.A. Newborn rabbits pancreas as a source of progenitor cells. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2011; 1: 61–64 (in rus).
4. Kirsanova L.A., Bubentsova G.N., Baranova N.V., Skaletskiy N.N., Zaydenov V.A., Pushkova I.A. Features of the formation of islet-like clusters from cultured ductal epithelial monolayer. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 4: 74–79 (in rus).
5. Hawthorne W.Y., Simond D.M., Stokes R. et al. Subcapsular fetal pig pancreas fragment transplantation provides normal blood glucose control in a preclinical model diabetes. *Transplantation*. 2011; 91 (5): 1515–1521.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭПИТЕЛИОИДНОЙ ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМЕ С КАНЦЕРОМАТОЗОМ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Поршенников И.А.^{1, 4}, Быков А.Ю.¹, Павлик В.Н.¹, Щекина Е.Е.¹, Белобородов К.Ю.², Грязнов К.А.², Лащенко Е.В.³, Павлова Т.Н.³

¹ Отделение трансплантации органов (зав. – А.Ю. Быков) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (гл. врач – Е.А. Комаровский), Новосибирск, Российская Федерация

² Отделение анестезиологии и реанимации (зав. – А.Н. Колосов) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (гл. врач – Е.А. Комаровский), Новосибирск, Российская Федерация

³ Отделение реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля (зав. – Е.В. Лащенко) ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (гл. врач – Е.А. Комаровский), Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Кафедра госпитальной и детской хирургии (зав. – проф. Ю.В. Чикинев) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – проф. И.О. Маринкин), Новосибирск, Российская Федерация

В статье представлен клинический случай трансплантации печени у молодой пациентки со злокачественной эпителиоидной гемангиоэндотелиомой печени и канцероматозом брюшной полости. Мы наблюдаем 1-летнюю выживаемость без признаков опухолевой прогрессии на фоне иммуносупрессии эверолимусом. В кратком литературном обзоре рассмотрены лечебные опции и результаты операций при данном заболевании.

Ключевые слова: эпителиоидная гемангиоэндотелиома, трансплантация печени, эверолимус.

LIVER TRANSPLANTATION FOR EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA WITH DIFFUSE INTRAPERITONEAL METASTASES: A CASE REPORT

Porshennikov I.A.^{1, 4}, Bykov A.Yu.¹, Pavlik V.N.¹, Shchekina E.E.¹, Beloborodov K.Yu.², Gryaznov K.A.², Lashchenkova E.V.³, Pavlova T.N.³

¹ Organ Transplantation Division (Head – A.Yu. Bykov), State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Head – E.A. Komarovsky), Novosibirsk, Russian Federation

² Anaesthesiology & Resuscitation Division (Head – A.N. Kolosov), at the same hospital

³ Resuscitation & Intensive Care Division from Department of Surgery (Head – E.V. Lashchenkova) at the same hospital

⁴ Chair of Hospital and Pediatric Surgery (Head – prof. Yu.V. Chikinev) Novosibirsk State Medical University (Rector – prof. I.O. Marinkin), Novosibirsk, Russian Federation

We report the case of a young woman who underwent liver transplantation for epithelioid hemangioendothelioma with diffuse intraperitoneal metastases. We observe the 1-year survival without tumor progression on everolimus-based immunosuppression. The different therapies and the results of surgery for this disease are discussed in short literature review.

Key words: epithelioid hemangioendothelioma, liver transplantation, everolimus.

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени – редкое первичное злокачественное новообразование из группы мезенхимальных опухолей с неизвестной этиологией, представляющее менее 1% случаев всех злокачественных новообразований печени. Термин «эпителиоидная гемангиоэндотелиома» был впервые введен Weiss и Enzinger в 1982 году для определения мягкотканой сосудистой опухоли эндотелиального происхождения с клиническим течением между гемангиомой и ангиосаркомой [1]. В мировой литературе опубликовано менее 500 описаний случаев данного заболевания [2]. Редкая частота этого новообразования в общей популяции (1 случай на 100 тыс. населения в год) существенно ограничивает возможности ее изучения, поэтому существующие лечебные и тактические рекомендации основаны лишь на данных ретроспективных исследований ограниченных клинических серий [2]. Клиническое течение эпителиоидной гемангиоэндотелиомы неспецифично и весьма вариабельно, описаны как медленно, так и быстро прогрессирующие варианты болезни [3]. Диагноз основывается на данных гистологического исследования биопсийного материала и результатах иммуногистохимического исследования, подтверждающего эндотелиальную дифференцировку опухоли, активно экспрессирующей фактор VIII-связанный антиген (vWF), CD31, CD34 [4]. Лечебные опции для данного заболевания включают резекцию печени, трансплантацию печени, различные варианты локальной деструкции, различные варианты эмболизации, химио- и лучевую терапию, терапию ингибиторами ангиогенеза [5, 6]. Почти у 90% пациентов на момент установления

диагноза опухоль представляет мультифокальное билобарное поражение печени, а у 37% пациентов имеется внепеченочное ее распространение. Поэтому трансплантация является самым часто используемым (практически у половины пациентов) методом лечения больных эпителиоидной гемангиоэндотелиомой, лишь у 10% пациентов возможно выполнение резекции печени [5]. В отношении случаев с наличием метастазов данной опухоли однозначных мнений о целесообразности выполнения трансплантации нет: одни авторы рекомендуют не выполнять ее у данной категории больных [7], другие же не рассматривают ограниченные внепеченочные очаги как абсолютное противопоказание к трансплантации [8].

В статье представлено клиническое наблюдение трансплантации печени у 20-летней девушки по поводу эпителиоидной гемангиоэндотелиомы с интраоперационно диагностированным множественным метастатическим поражением брюшной полости (большой сальник, париетальная брюшина, матка, яичники, аппендикс), без неоадьювантной химиотерапии и химиотерапии в посттрансплантационном периоде, с использованием эверолимуса в качестве основного компонента иммуносупрессивной терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 20 лет, впервые госпитализирована в ГБУЗ НСО «ГНОКБ» 18.07.2013 с жалобами на тупые боли в правом подреберье и немотивированные периодические подъемы температуры тела в течение полугода по вечерам до 37,5–38,0 °С. При поступлении общее состояние относительно

Поршеников Иван Анатольевич – к. м. н., зам. главного врача по хирургической помощи ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (гл. врач – Е.А. Комаровский), Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры госпитальной и детской хирургии (зав. – проф. Ю.В. Чикинев) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ректор – проф. И.О. Маринкин), Новосибирск, Российская Федерация. *Быков Александр Юрьевич* – зав. отделением трансплантации органов той же больницы. *Павлик Владимир Николаевич* – врач-хирург отделения трансплантации органов (зав. – А.Ю. Быков) той же больницы. *Щекина Елена Евгеньевна* – врач-хирург того же отделения. *Белобородов Константин Юрьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации (зав. – А.Н. Колосов) той же больницы. *Грязнов Кирилл Андреевич* – врач анестезиолог-реаниматолог того же отделения. *Лащенко Елена Васильевна* – зав. отделением реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля той же больницы. *Павлова Татьяна Николаевна* – врач анестезиолог-реаниматолог того же отделения.

Для корреспонденции: Поршеников Иван Анатольевич. Адрес: Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130.

Телефон: +7 (383) 315-96-76. E-mail: porshennikov@mail.ru

Porshennikov Ivan Anatolievich – cand. of med. sci., Head of Department of Surgery, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (Head – E.A. Komarovskiy); assistant of the Chair of Hospital and Pediatric Surgery (Head – prof. Yu.V. Chikinev), Novosibirsk State Medical University (Rector – prof. I.O. Marinkin), Novosibirsk, Russian Federation. *Bykov Alexander Yurievich* – Head of Organ Transplantation Division, at the same hospital. *Pavlik Vladimir Nikolaevich* – surgeon at the same Division. *Shchekina Elena Evgenievna* – surgeon at the same Division. *Beloborodov Konstantin Yurievich* – anaesthesiologist of Anaesthesiology & Resuscitation Division at the same hospital. *Gryaznov Kirill Andreevich* – anaesthesiologist at the same Division. *Lashchenkova Elena Vasilievna* – Head of Resuscitation & Intensive Care Division from Department of Surgery, at the same hospital. *Pavlova Tatiana Nikolaevna* – reanimatologist at the same Division.

Corresponding author: Porshennikov Ivan Anatolievich. Address: Russia, 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130.

Tel.: +7 (383) 315-96-76. E-mail: porshennikov@mail.ru

удовлетворительное, масса тела 45 кг, асцита, желтухи нет, пальпаторно в правом подреберье и эпигастрии определяется плотный, бугристый край печени. Гемоглобин 97 г/л, эритроциты $4,47 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,39 \times 10^9/л$, тромбоциты $179 \times 10^9/л$, билирубин 9,8 мкмоль/л, альбумин 35 г/л, АЛТ 22 ЕД/л, АСТ 49 ЕД/л, ГГТ 130,9 ЕД/л, ЛДГ 163 ЕД/л, щелочная фосфатаза 188 ЕД/л, МНО 1,05, АЧТВ 31 сек. Уровни онкомаркеров: РЭА, АФП, СА 19–9 – в пределах нормальных значений, СА 125 – 307 ЕД/мл (при норме до 35 ЕД/мл). При эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, УЗИ щитовидной железы, органов малого таза, МР-томографии головного мозга, МСКТ грудной клетки патологических изменений не выявлено. При МСКТ брюшной полости визуализированы множественные очаговые образования во всех сегментах печени, без кальцинатов, разных размеров, сливающиеся между собой плотностью 63–71 НУ, равномерно, но незначительно накапливающие контраст в артериальную, портальную и венозную фазы (82–92 НУ), компримирующие ретропеченочный сегмент нижней полой вены и прорастающие в бифуркацию и левую ветвь воротной вены с окклюзией последней (рис. 1). При МРТ данные образования гиперинтенсивны на T1- и резко гипоинтенсивны на T2-взвешенных изображениях. При лапароскопии, выполненной 20.07.2012, в обеих долях печени обнаружены множественные, сливающиеся между собой, бугристые, белесоватые, хрящевидной плотности образования без признаков диссеминации процесса по париетальной брюшине, взят биопсийный материал. В образцах жидкости из брюшной полости при цитологическом исследовании атипических клеток не выявлено. При гистологическом исследовании структура паренхимы печени стерта за счет опухолевой ткани, строма которой представлена разрастаниями клеточно-волокнистой фиброзной ткани с большим

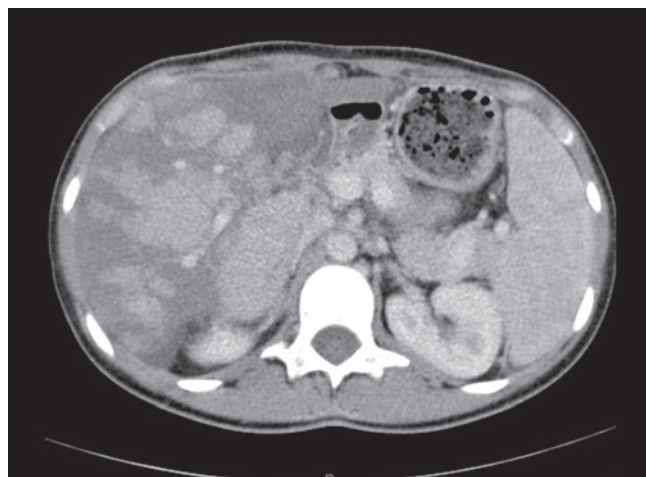


Рис. 1. МСКТ брюшной полости (портальная фаза) до трансплантации

количеством сосудов различного калибра, в просветах части которых солидные комплексы крупных атипичных клеток с округлыми и неправильной формы гиперхромными ядрами, широким венчиком светлой цитоплазмы, очаговыми отложениями гемосидерина (рис. 2а), при иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли интенсивно экспрессируют vWF, CD31, CD34, виментин (рис. 2б), не экспрессируют гладкомышечный актин, хромогранин А, CD117. Таким образом, гистологическое строение опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток более всего соответствовали эпителиоидной гемангиоэндотелиоме печени. На основании полученных данных установлен диагноз «эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени, множественное билобарное поражение с инвазией портальных ворот и окклюзией левой воротной вены», опухоль признана нерезектабельной, 01.08.2012 больная включена в лист ожидания трансплантации печени с высоким приоритетом.

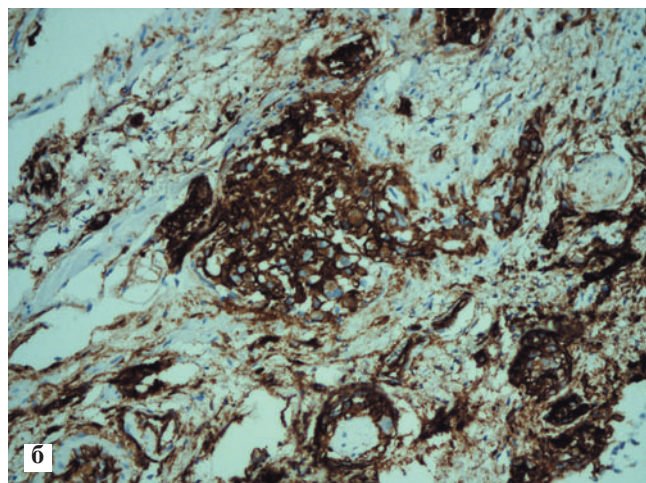
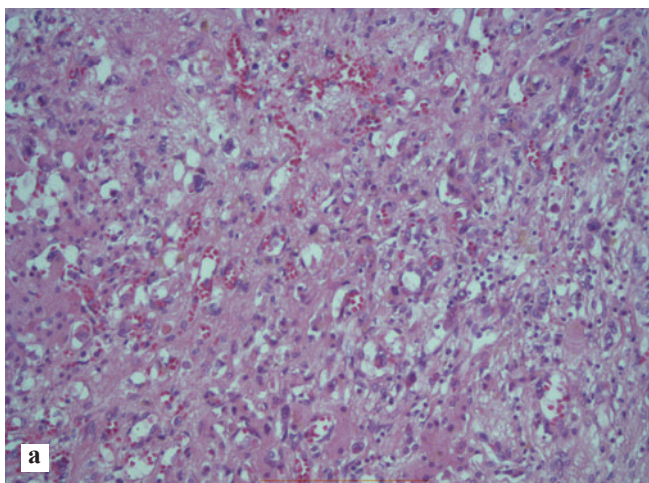


Рис. 2. Биоптат печени: а – окраска гематоксилином и эозином; б – интенсивная экспрессия CD34 опухолью при иммуногистохимическом исследовании. $\times 200$

На 20-й день нахождения в листе ожидания осуществлен подбор донорского органа, с которым пациентка была совместима по системе АВ0 при отрицательном cross-match-тесте и 1 совпадении по системе HLA.

Параметры донора

Мужчина 57 лет, нормостеник, нормальные уровни билирубина, трансаминаз, креатинина. Смерть констатирована на основании диагноза «смерть мозга» и наступила в результате геморрагического инсульта с массивным кровоизлиянием в вещество полушарий и ствол головного мозга, гемотампонадой желудочков, отеком, дислокацией ствола в большое затылочное отверстие. Продолжительность ИВЛ составила 32 часа. Максимально зафиксированный уровень натрия – 170 ммоль/л. Гемодинамическая поддержка осуществлялась адреналином, скорость введения варьировала от 0,05 до 0,15 мкг/кг/мин. Скорость плазменной элиминации индоцианина зеленого (ICG) – 23,4%, остаточная плазменная концентрация ICG – 3% через 15 мин после введения красителя. При ультразвуковом исследовании брюшной полости печень нормальной эхогенности, визуализированы в области IV–V–VI сегментов гиперваскулярное образование 8 × 7 см и два аналогичных образования диаметром до 2 см во II и III сегментах, соответствующие по своим характеристикам кавернозным гемангиомам.

Учитывая характер заболевания у реципиента, было принято решение о возможном использовании трансплантата печени (в случае идентификации образования как гемангиомы во время процедуры эксплантации) от данного донора с расширенными критериями. 21.08.2012 выполнена стандартная процедура мультиорганной эксплантации (печень + почки). Перфузия абдоминального органокомплекса осуществлена 25 л раствора Кустодиол, качество перфузии печени и почек хорошее. Выявленные при УЗИ изменения в печени подтвердились. Правая почка признана непригодной для трансплантации в связи с наличием кисты коркового слоя больших размеров, левая успешно трансплантирована.

Описание операции у реципиента

В условиях комбинированной анестезии на основе севофлюрана с грудной эпидуральной аналгезией по Breivik-Niemi [9] выполнена бисубкостальная лапаротомия с вертикальным расширением по типу «Mercedes». В брюшной полости около 100 мл серозной жидкости, при цитологическом исследовании ее образца атипических клеток не выявлено. Во всех сегментах печени определяется белесоватое, хрящевидной плотности образование, рас-

пространяющееся на портальные и кавальные ворота. Визуально свободные от опухоли участки IV и V сегментов плотные, темно-вишневого цвета. В серповидной связке, большом сальнике имеются множественные белесоватые, плотные образования 5–10 мм в диаметре, подобные образования имеются в обоих яичниках, на дне и теле матки и одиночное – на верхушке червеобразного отростка. На париетальной брюшине везикулоутерального и ректоутерального карманов определяются множественные аналогичные высыпания 1–2 мм в диаметре, незначительное их количество – на левом куполе диафрагмы. Таким образом, интраоперационно выявлен канцероматоз брюшной полости. Учитывая молодой возраст пациентки, морфологический тип опухоли, техническую возможность гепатэктомии и удаления основной массы опухолевой ткани, решено выполнить циторедуктивное вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками, тазовой перитонеумэктомии с лимфаденэктомией, оментумэктомии, аппендэктомии, гепатэктомии, ортотопической трансплантации печени.

Циркулярно рассечена неизменная париетальная брюшина таза на уровне общих подвздошных артерий, дна мочевого пузыря, ректосигмоидного отдела толстой кишки, тупым и острым путем выделены мочевой пузырь, прямая кишка, подвздошные сосуды, мочеточники, влагалище, пересечены связки матки и маточные артерии. Выполнена экстирпация матки с придатками, тазовыми брюшиной, клетчаткой и лимфатическими узлами en bloc. Раневая поверхность обработана аргон-усиленной коагуляцией. Выполнена аппендэктомия. Удалены большой и малый сальники. Выделены элементы печеночно-двенадцатиперстной связки, выполнена лимфодиссекция. Артериальная анатомия печени стандартная (тип 1 по Hiatt [10]). Лигирована и пересечена собственная печеночная артерия и пересечен холедох. Пересечены связки печени. Выделены под- и надпеченочный сегменты нижней полой вены, мобилизованы правый и левый контуры ее ретропеченочного сегмента, пересечены и ушиты центральная вена правого надпочечника и левая диафрагмальная вена. Пережаты воротная вена, под- и надпеченочный сегменты нижней полой вены. Выполнена гепатэктомия с резекцией ретропеченочного сегмента нижней полой вены. Вид удаленной печени представлен на рис. 3. Ложе удаленной печени и левый купол диафрагмы обработаны аргон-усиленной коагуляцией. В брюшную полость реципиента помещен консервированный и предварительно подготовленный трансплантат. Имеется вариант его артериальной анатомии (тип 2 по Hiatt): левая печеночная артерия к II–III сегментам отходит от левой желудочной артерии, IV сег-

мент и правая половина кровоснабжаются правой печеночной артерией, отходящей от чревного ствола. Кавальная реконструкция: классическая (два анастомоза Prolene 4-0). Портальная реконструкция: портопортальный анастомоз (Prolene 5-0) с «growth-factor». Артериальная реконструкция: анастомоз «конец в бок» (Prolene 6-0) между чревным стволом трансплантата и общей печеночной артерией реципиента в месте отхождения гастродуоденальной артерии с сохранением кровотока по последней. Билиарная реконструкция: холедохохоледохоанастомоз одиночными швами (PDS II 6-0) без наружного дренирования. Общий вид реперфузированного трансплантата представлен на рис. 4. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании подтверждено метастатическое поражение матки, яичников, большого сальника, брюшины малого таза, аппендикса.

Параметры операции

Продолжительность вмешательства – 13 часов. Ишемия трансплантата – 10 часов 35 минут. Интраоперационная кровопотеря – 2500 мл, учитывая наличие злокачественного новообразования и канцероматоза, аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов не производилась. Гемодинамический и волемический мониторинг осуществлялся с использованием системы PiCCO2 (Pulsion), портальная реперфузия сопровождалась кратковременной гипотонией, скорректированной волемической нагрузкой и инфузией дофамина в течение 10 минут. Необходимости в стимуляции диуреза интраоперационно не было. Уровень лактата в артериальной крови в конце агепатического периода – 10,2 ммоль/л, после портальной реперфузии – 12,1 ммоль/л, на момент завершения операции – 5,2 ммоль/л. Респираторный индекс на момент завершения операции – 454.

Ранний послеоперационный период (госпитальный этап)

Продолжительность респираторной поддержки после операции составила 9 часов. В ближайшем послеоперационном периоде отмечены явления ранней дисфункции трансплантата (согласно критериям Olthoff и соавт. [11]) в виде элевации уровней трансаминаз до 5000 ЕД/л и билирубина до 200 мкмоль/л в течение первой недели после трансплантации. У больной не зафиксировано развития острого повреждения легких, острого повреждения почек, кардиальных, госпитальных инфекционных, сосудистых, билиарных осложнений после трансплантации. Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии составила 13 суток. Пациентка выписана на

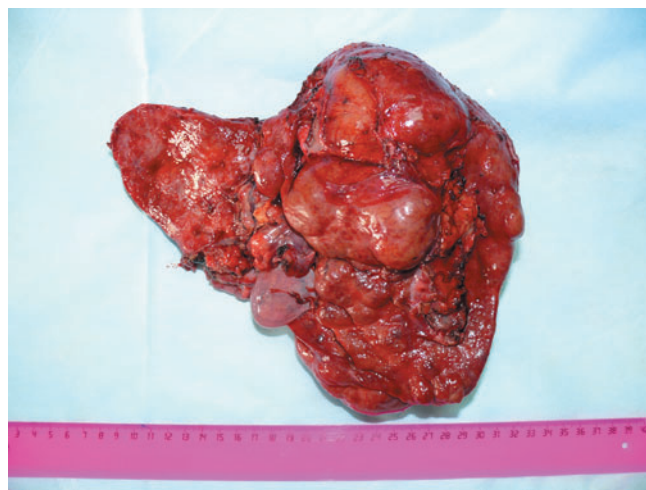


Рис. 3. Удаленная печень

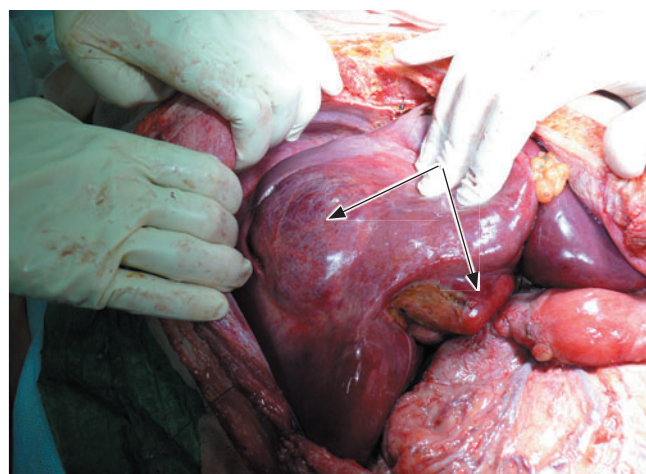


Рис. 4. Трансплантат после портальной и артериальной реперфузии, стрелками указана гемангиома

30-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Иммunosупрессивная терапия

В качестве индукции иммуносупрессии использован базиликсимаб (20 мг, два введения). Терапия кортикостероидами с быстрой редуцией дозы по схеме 500–250–125 мг и отменой их на 3-и сутки после трансплантации. Монотерапия такролимусом 6 мг/сут. инициирована на 3-и сутки после трансплантации с поддержанием его концентрации на уровне 7–10 нг/мл. На 20-е сутки после трансплантации в схему включен эверолимус 3 мг/сут, при этом доза такролимуса снижена до 1 мг/сут. На момент выписки концентрация эверолимуса – 4,7 нг/мл, концентрация такролимуса – 2,1 нг/мл.

Отдаленный послеоперационный период протекает без осложнений, функция трансплантата хорошая. Пациентка находится в удовлетвори-

тельном состоянии, была системно обследована на сроках 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации, при этом не выявлено очагов опухоли в брюшной полости, трансплантате и других органах, гемангиомы трансплантата не имеют тенденции к росту (рис. 5). Уровни АФП, РЭА, СА-19-9, СА-125 в пределах нормальных значений. Режим иммуносупрессивной терапии с момента выписки не изменялся.

ОБСУЖДЕНИЕ

По состоянию на сегодняшний день многоцентровых рандомизированных исследований применения различных лечебных опций в отношении эпителиоидной гемангиоэндотелиомы нет. Самый большой обзор опубликованных случаев эпителиоидной гемангиоэндотелиомы был представлен Mehra и соавт. в 2006 году [5]. Он основан на ретроспективном анализе ограниченных серий одиночных центров и включил 402 пациента в период с 1984-го по 2005 год. Согласно данным авторов, трансплантация была выполнена у 44,8% пациентов, химио- или лучевая терапия использована у 21% пациентов, резекция печени осуществлена у 9,4% пациентов, и не применялось никакое лечение у 24,8% (!) пациентов. 1- и 5-летняя выживаемость при использовании данных стратегий составила соответственно 96 и 54,5% после трансплантации, 73,3% и 30% после химио- или лучевой терапии, 100 и 75% после резекции и 39,3 и 4,5% без лечения.

В 2007 году Lerut и соавт. опубликовали европейский опыт трансплантации печени при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме 59 пациентам с 5-летней выживаемостью 83% [12]. 86% из них имели билобарное поражение и 10% – внепеченочные очаги опухоли. Интересно, что у той малой группы пациентов, имевших внепеченочное распространение

опухоли, выживаемость не отличалась от группы с локализованным процессом. Американский опыт был представлен Rodriguez и соавт. в 2008 году: 110 пациентов с 5-летней выживаемостью 64% [13].

Несмотря на то, что опыт разных центров редко превышает 10 случаев, большинство авторов допускают выполнение трансплантации при ограниченном внепеченочном распространении опухоли [5, 12, 14].

В 2010 году Grotz и соавт. [2] представили результаты лечения одной из наибольших серий в мире из 30 пациентов клиники Мейо в период с 1984-го по 2007 год. Трансплантация применена у 11 (36,7%), резекция – у 11 (36,7%), паллиативное лечение – у 8 (26,7%) пациентов. 1- и 5-летняя выживаемость составили 91 и 73% после трансплантации, 100 и 86% после резекции соответственно. Авторы пришли к выводу, что предикторами хорошего прогноза при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме являются количество узлов опухоли менее 10 с размером наибольшего менее 10 см. Адьювантная химиотерапия не влияла на результаты операций. Метастазы имелись у 7 (87,5%) из 8 пациентов, у которых использовано паллиативное лечение и у 4 (18%) из 22 оперированных пациентов, не оказав при этом значимого влияния на отдаленную выживаемость. При обсуждении послеоперационных осложнений и летальности в данной работе описан случай смерти пациента в хосписе после попытки трансплантации, не выполненной по причине канцероматоза брюшной полости. Тем не менее эти авторы также не рассматривают наличие локальных метастазов опухоли как противопоказание к резекции или трансплантации, особенно при возможности их удаления.

При гемангиоэндотелиоме с канцероматозом брюшной полости у молодой пациентки мы выполнили трансплантацию печени с максимальной возможной циторедукцией, сомневаясь в оправданности и необходимости данной процедуры. Использование маргинального трансплантата от маргинального донора позволило нам не сомневаться в ее этичности. В качестве основного иммуносупрессанта был использован mTOR-ингибитор эверолимус, обладающий антипролиферативной и антиангиогенной активностью [15]. В литературе отсутствуют данные о применении его после трансплантации по поводу гемангиоэндотелиомы. На момент написания статьи срок после трансплантации составляет 13 месяцев, но даже такой небольшой срок жизни без признаков опухолевой прогрессии, по-видимому, позволяет сделать вывод о целесообразности агрессивной хирургической тактики с соответствующей иммуносупрессивной терапией в подобных ситуациях, даже при очень распространенном процессе.

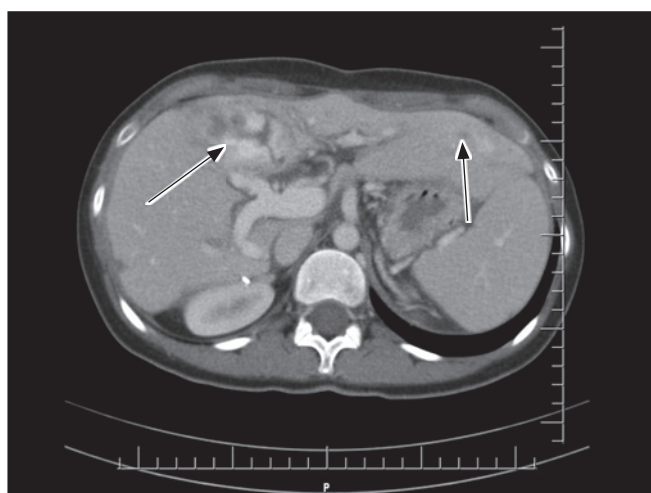


Рис. 5. МСКТ брюшной полости (вензная фаза) через год после трансплантации, стрелками указаны гемангиомы трансплантата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 970–981.
2. Grotz T.E., Nagorney D., Donohue J., Que F., Kendrick M., Farnell M., Harmsen S., Mulligan D., Nguyen J., Rosen C., Reid-Lombardo K.M. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB*. 2010; 12: 546–553.
3. Makhlof H.R., Ishak K.G., Goodman Z.D. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*. 1999; 85: 562–582.
4. d'Annibale M., Piovanello P., Carlini P., Del Nonno F., Sciarretta F., Rossi M., Berloco P., Iappelli M., Lonardo M.T., Perrone R., Donnorso R. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 1248–1251.
5. Mehrabi A., Kashfi A., Fonouni H., Schemmer P., Schmied B.M., Hallscheidt P., Schirmacher P., Weitz J., Friess H., Buchler M.W., Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006; 107: 2108–2121.
6. Sangro B., Iñarrairaegui M., Fernández-Ros N. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver successfully treated with Sorafenib. *Rare Tumors*. 2012; 4: 106–109.
7. Gores G.J., Heimbach J.K., Rosen C.B. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancies. *Liver Transpl.* 2010; 16 (2): 22–25.
8. Grossman E.J., Millis J.M. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl.* 2010; 16: 930–942.
9. Niemi G., Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45: 221–232.
10. Hiatt J.R., Gabbay J., Busuttil R.W. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann. Surg.* 1994; 220: 50–52.
11. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., Kaminski M., Abecassis M., Emond J., Shaked A., Christie J.D. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16: 943–949.
12. Lerut J.P., Orlando G., Adam R., Schiavo M., Klempnauer J., Mirza D., Boleslawski E., Burroughs A., Selés C.F., Jaeck D., Pfitzmann R., Salizzoni M., Söderdahl G., Steininger R., Wettergren A., Mazzaferro V., Le Treut Y.P., Karam V. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European Liver Transplant Registry. *Ann. Surg.* 2007; 246: 949–957.
13. Rodriguez J.A., Becker N.S., O'Mahony C.A., Goss J.A., Aloia T.A. Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12: 110–116.
14. Zhang W., Jambulingam P.S., Silva M.A., Taniere P., Bramhall S.R., Mayer A.D., Buckels J.A., Mirza D.F. Orthotopic liver transplantation for epithelioid haemangioendothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 898–901.
15. Seeliger H., Guba M., Kleespies A., Jauch K.W., Bruns C.J. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26: 611–621.

REFERENCES

1. Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 970–981.
2. Grotz T.E., Nagorney D., Donohue J., Que F., Kendrick M., Farnell M., Harmsen S., Mulligan D., Nguyen J., Rosen C., Reid-Lombardo K.M. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB*. 2010; 12: 546–553.
3. Makhlof H.R., Ishak K.G., Goodman Z.D. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*. 1999; 85: 562–582.
4. d'Annibale M., Piovanello P., Carlini P., Del Nonno F., Sciarretta F., Rossi M., Berloco P., Iappelli M., Lonardo M.T., Perrone R., Donnorso R. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 1248–1251.
5. Mehrabi A., Kashfi A., Fonouni H., Schemmer P., Schmied B.M., Hallscheidt P., Schirmacher P., Weitz J., Friess H., Buchler M.W., Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006; 107: 2108–2121.
6. Sangro B., Iñarrairaegui M., Fernández-Ros N. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver successfully treated with Sorafenib. *Rare Tumors*. 2012; 4: 106–109.
7. Gores G.J., Heimbach J.K., Rosen C.B. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancies. *Liver Transpl.* 2010; 16 (2): 22–25.
8. Grossman E.J., Millis J.M. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl.* 2010; 16: 930–942.
9. Niemi G., Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45: 221–232.
10. Hiatt J.R., Gabbay J., Busuttil R.W. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann. Surg.* 1994; 220: 50–52.
11. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., Kaminski M., Abecassis M., Emond J., Shaked A., Christie J.D. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16: 943–949.
12. Lerut J.P., Orlando G., Adam R., Schiavo M., Klempnauer J., Mirza D., Boleslawski E., Burroughs A., Sel-

- lés C.F., Jaeck D., Pfitzmann R., Salizzoni M., Söderdahl G., Steininger R., Wettergren A., Mazzaferro V., Le Treut Y.P., Karam V.* The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European Liver Transplant Registry. *Ann. Surg.* 2007; 246: 949–957.
13. *Rodriguez J.A., Becker N.S., O'Mahony C.A., Goss J.A., Aloia T.A.* Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12: 110–116.
14. *Zhang W., Jambulingam P.S., Silva M.A., Tanriere P., Bramhall S.R., Mayer A.D., Buckels J.A., Mirza D.F.* Orthotopic liver transplantation for epithelioid haemangioendothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 898–901.
15. *Seeliger H., Guba M., Kleespies A., Jauch K.W., Bruns C.J.* Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26: 611–621.

Редакционный комментарий профессора Я.Г. Мойсюка к статье И.А. Поршенникова и соавторов «Трансплантация печени при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме с канцероматозом брюшной полости: клиническое наблюдение»

Начиная с первых успешных трансплантаций печени показания к этому вмешательству постоянно пересматриваются и расширяются. В течение последних двух десятилетий накоплен достаточный опыт, демонстрирующий целесообразность трансплантации печени, при ее различных злокачественных и доброкачественных новообразованиях. Однако место трансплантации в лечении сосудистых опухолей печени до сих пор не определено. Во многом это связано с тем, что распространенность

данной патологии крайне невелика, поэтому наблюдение И.А. Поршенникова и соавт. представляет особый интерес, равно как и приведенный обзор литературы.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома – относительно редкий вид новообразований печени, встречающийся примерно в 1 случае на миллион населения. По данным Европейского регистра трансплантации печени, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой после пересадки печени составляет 83 и 74% соответственно. В то же время результаты трансплантаций при гемангиосаркоме, которая также относится к сосудистым новообразованиям печени, крайне неутешительны: рецидив опухоли наблюдали у всех без исключения пациентов, а максимальная продолжительность жизни после трансплантации не превышала 2 лет.

Стоит отметить, что дифференцировать гемангиоэндотелиому от гемангиосаркомы при помощи неинвазивных методов исследования невозможно, а пункционная биопсия, как правило, дает недостаточное количество паренхимы печени для постановки правильного диагноза. Поэтому рекомендуется либо выполнить открытую инцизионную биопсию, либо в сомнительных случаях перед постановкой в лист ожидания выждать 6 месяцев с момента диагностики опухоли.

Выбор иммуносупрессивного протокола после трансплантации печени по поводу сосудистой опухоли также не прост. Авторы предпочли комбинацию такролимуса и эверолимуса в низких дозах, которая при сроке наблюдения в 13 месяцев позволила избежать развития острого отторжения при отсутствии рецидива опухоли. Однако для обоснованных выводов требуется дальнейшее наблюдение за этой пациенткой.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОНИТОРИНГА ПОПУЛЯЦИЙ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАНСПЛАНТАТ

Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Артамонов С.Д.

Лаборатория клеточных технологий отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии (зав. – д. м. н., проф. Н.А. Онищенко) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, профессор С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

В обзоре обосновывается необходимость внедрения в клиническую практику комплексного мониторинга иммунных клеток крови и цитокинов у больных с пересаженными органами для выбора индивидуальной тактики иммуносупрессивной терапии, оценки ее эффективности и прогнозирования результатов. Подчеркивается, что с особым вниманием следует отнестись к характеристике CD4+ Т-лимфоцитов и определению соотношения их отдельных популяций в периферической крови (Treg, Th17, Tact клетки памяти CD4+CD25^{hi}CD127^{hi}CD45RO), так как именно они являются основными участниками ответа иммунной системы организма на трансплантат.

Ключевые слова: отторжение трансплантата, трансплантационная иммунология, T-регуляторные клетки, T-хелперы 17, CD4+-активированные клетки памяти.

SIGNIFICANCE OF CD4+ T-LYMPHOCYTE POPULATIONS MONITORING FOR DIAGNOSING AND FORECASTING OF ORGANISM REACTION ON TRANSPLANT

Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Nicolskaya A.O., Artamonov S.D.

Lab of cellular technologies of department of biomedical technologies and tissue engineering (Head – doct. med. sci., prof. N.A. Onishchenko) Acad. V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

In this review article the necessity of adaptation and introduction into clinical practice of simultaneous monitoring of immune blood cells and cytokines in patients with grafted organs for a choice of individual tactic of immunosuppressive therapy, determination of its efficiency and forecasting is proved. It is emphasized, that with the special attention it ought to concern to characteristic of CD4 + T-lymphocytes and to definition of an interrelation of their separate populations in peripheral blood (Treg, Th17, Tact memory cells – CD4+CD25^{hi}CD127^{hi}CD45RO) since they are the basic participants of immune system reaction on grafts.

Key words: allograft rejection, transplant immunology, Treg, Th17, CD4+-activated effector memory cells.

В настоящее время медикаментозную терапию при трансплантации органов невозможно представить без применения иммуносупрессоров, действие которых основано на неспецифическом подавлении различных звеньев Т- и В-клеточного ответа. Хотя с появлением в восьмидесятые годы нового поколения иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина) значительно улучшилось течение раннего посттрансплантационного периода (снизилась частота острых кризов отторжения и их тяжесть), но проблема длительного сохранения функции трансплантата и предотвращения побочных эффектов длительного применения иммуно-

супрессоров продолжает оставаться актуальной. При этом наряду с поиском путей выработки стратегии формирования искусственной толерантности к аллотрансплантату (например, при использовании различных клеточных технологий) для снижения доз или полной отмены иммуносупрессоров продолжается активный поиск критериев для выявления пациентов (особенно среди реципиентов с трансплантацией печени), в организме которых спонтанно формируется толерогенный стереотип иммунного реагирования на трансплантат, а трансплантат продолжает функционировать в отсутствие применения иммуносупрессии. Такое состояние

называют состоянием спонтанной оперативной толерантности. В этой связи особенно актуальным становится поиск информативных критериев среди показателей иммунологического мониторинга реципиентов, позволяющих оценивать и прогнозировать состояние трансплантата при снижении или полной отмене иммуносупрессии [1–3].

В настоящее время проводятся масштабные клинические исследования по выявлению возможности отмены всех иммуносупрессивных препаратов под тщательным клиническим контролем функции трансплантата [4–8]. У значительной популяции взрослых реципиентов печени эта стратегия оказывается успешной приблизительно в 20% наблюдений, а у детей достигает даже 60% [9, 10]. При этом отмечено, что кризы отторжения также имеют место у толерогенных реципиентов, но они обычно бывают средней тяжести и легко купируются без использования больших доз иммуносупрессоров. Такая стратегия имеет определенный риск и требует тщательного контроля реципиентов, включающего частый забор биопсийного материала для гистологической и иммуногистологической оценки активности отторжения трансплантата. Примечательно, что гистологически подтвержденное отторжение достаточно часто наблюдается при минимальных изменениях функциональных печеночных тестов и наоборот [9, 11]. Было установлено также, что надежность выработки толерантности при отмене иммуносупрессии во многом определяется индивидуальной реактивностью иммунной системы реципиента, степенью HLA гистосовместимости между донором и реципиентом печени, отсутствием в анамнезе аутоиммунных заболеваний [12, 13], отсутствием условий для развития анамнестических иммунных реакций, активную роль в которых играют клетки памяти, сохранившиеся после перенесенных инфекций, прививок, переливаний крови, беременности и т. п. перекрестно распознающих донорские аллоантигены [14, 15]. Формирование толерантности зависит также от цитокинового микроокружения, возникающего в условиях воспали-

ния сразу после трансплантации и далее, по мере выхода из острого периода, при котором происходит не только распознавание донорских антигенов наивными лимфоцитами, но и выбор направления их дифференцировки [16]. Тип иммуносупрессивной терапии также может влиять на успешность ее отмены. В частности, при иммуносупрессии без применения ингибиторов кальциневрина (такролимуса или циклоспорина) добавление сиролимуса (рапамицина) в схему иммуносупрессии позволяет надеяться на благоприятный исход при снижении у этих реципиентов доз иммуносупрессивных препаратов, так как рапамицин, подавляя размножение клеток-эффекторов, не влияет на функциональную активность регуляторных клеток и может индуцировать их образование *de novo* [17, 18].

Хотя гистологический анализ биопсийного материала по-прежнему остается наиболее надежным методом диагностики отторжения, однако он не относится к числу рутинных методов обследования реципиентов и не может часто использоваться, так как является инвазивным. В то же время современные достижения в области фенотипирования различных субпопуляций лимфоцитов и освоение широкого спектра генетических методов исследования клеток периферической крови (протеомный анализ, микрочипирование, исследование профиля экспрессии генов методом RT-PCR), а также применение функциональных клеточных тестов для количественного определения аллоспецифических Т-клеток позволяют надеяться на возможность выявления неинвазивными методами молекулярных и клеточных маркеров иммунного ответа на аллотрансплантат для прогнозирования его дальнейшей судьбы.

Однако при определении этих маркеров в периферической крови следует понимать, что каждый из них в отдельности едва ли будет способен достоверно отражать состояние иммунного статуса того региона, в котором находится трансплантат. Такие сомнения вызваны двумя основными причинами.

Во-первых, в кровотоке постоянно присутствуют в среднем только 1–2% клеток иммунной сис-

Онищенко Нина Андреевна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клеточных технологий отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Артамонов Сергей Дмитриевич* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Башкина Людмила Валентиновна* – к. м. н., с. н. с. той же лаборатории. *Никольская Алла Олеговна* – к. б. н., н. с. той же лаборатории

Для корреспонденции: Никольская Алла Олеговна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8-915-368-16-82. E-mail: allanik64@yandex.ru

Onishchenko Nina Andreevna – doctor med. sci, Head of lab of cellular technologies of department of biomedical technologies and tissue engineering Federal V. Shumakov Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academic RAMSci, prof. C.V. Gautier) Moscow, Russian Federation. *Artamonov Sergey Dmitrievich* – cand med. sci, senior research fellow at the same laboratory. *Bashkina Lyudmila Valentinovna* – cand med. sci, senior research fellow the same laboratory. *Nicol'skaya Alla Olegovna* – cand. biol. sci, research fellow at the same laboratory.

For correspondence: Nicol'skaya Alla Olegovna. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. +7-915-368-16-82. E-mail: allanik64@yandex.ru

темы (остальные локализуются в межклеточных пространствах разных органов и тканей за счет хоуминга ~70–75% в тканях и 20–25% в лимфоидных органах). Соответственно, исследуя клеточный состав периферической крови, мы заведомо имеем дело лишь с незначительной частью клеток (1–2%) иммунной системы.

Во-вторых, информация о состоянии регионального иммунного статуса путем исследования проб периферической крови с помощью каждого конкретного биомаркера может быть получена в ограниченном объеме и нуждается в подтверждении, так как хроническое отторжение, как всякий хронический процесс, протекает в ткани трансплантата и в региональных лимфоузлах, т. е. на местном труднодоступном уровне. Поэтому для анализа важен выбор конкретных популяций клеток из периферической крови, для которых уже была показана ведущая роль в отторжении трансплантата. Такими клетками являются лимфоциты. Этот пул клеток крови уникален тем, что в отличие от большинства клеток врожденного иммунитета, для него характерна постоянная циркуляция в крови. Примечательно, что наряду с наивными малодифференцированными клетками в крови циркулируют примированные зрелые клетки, как эффекторные, так и толерогенные, в том числе и клетки памяти, что и позволяет, используя соответствующие маркеры, тестировать состояние того или иного региона организма по пробам крови. Особую роль среди лимфоцитов играет пул CD4⁺-клеток, зрелые клетки которого играют ведущую роль в выборе стратегии ответа на трансплантат (бить или не бить?) и которые включают основные регуляторные эффекторные и толерогенные субпопуляции, несущие характерные CD-маркеры, по соотношению которых и происходит тестирование состояния иммунного статуса пациента,

В то же время следует иметь в виду, что информация о состоянии регионального иммунного статуса не может быть выявлена вне динамического изучения, изменений про- и противовоспалительных показателей иммунного статуса, которые отражают процесс взаимодействия донорского органа и реципиента после трансплантации. Действительно, мониторинг клеток периферической крови и цитокинов (про- и противовоспалительных), в пред- и посттрансплантационном периоде позволяет выявить изменения в процессах развивающегося отторжения либо приживления органа при генерализации иммунного ответа, что дает основание для длительного прогноза состояния пациента и назначения ему соответствующей терапии.

Необходимо также отметить, что лишь при комплексном исследовании не одного, а нескольких биомаркеров появляется возможность выявить значимые изменения в соотношении про- и противо-

воспалительного звеньев иммунитета, что в конечном итоге определяет судьбу трансплантата.

1. Информационно значимый мониторинг активированных Т-эффекторов памяти в популяции CD4⁺ CD25^{hi} Т-лимфоцитов

При трансплантации органа после презентации аллоантигенов наивным CD4⁺ Т-клеткам и инициирования иммунного ответа дальнейшая судьба трансплантата будет зависеть от реального баланса между двумя типами CD4⁺ Т-лимфоцитов, которые могут образовываться в результате терминальной дифференцировки их из наивных предшественников после антигенной стимуляции: от баланса Т-хелперов эффекторов (Th), запускающих отторжение, и Т-регуляторных клеток (Treg), обладающих иммуносупрессивным действием. По современным представлениям пул эффекторов включает три основные популяции хелперов: Th1, Th2 и Th17, что отражает возможные варианты конечной дифференцировки наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в зависимости от сложившихся условий их микроокружения (спектра провоспалительных цитокинов) в ткани после трансплантации. Преобладание CD4⁺ Т-регуляторов будет подавлять иммунный ответ и способствовать развитию толерантности. Таким образом, изменение картины воспаления в трансплантате (цитокинового микроокружения, в котором происходит активация наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов и их конечная дифференцировка) может также влиять на его дальнейшую судьбу [19].

В настоящее время мониторингу популяции Treg как основных регуляторов иммунного ответа придается большое значение не только при различных аутоиммунных заболеваниях, но и в трансплантологии. Изначально фенотипическим признаком Treg считали высокую экспрессию на их поверхности α -цепи IL-2 (CD25^{hi}) [20]. Однако наиболее информативным маркером этих клеток оказался фактор транскрипции FoxP3, выступающий в роли не только основного маркера, но и регулятора функций Treg клеток [21]. Между тем, тот факт, что FoxP3 является внутриклеточным маркером Treg, для определения которого требуется искусственное повышение проницаемости клеток, а активированные Т-эффекторы у человека могут кратковременно сами экспрессировать FoxP3, не позволяет исследователям провести надежную селекцию однотипных неповрежденных Treg у человека, пригодных для функциональных исследований и размножения их *ex vivo* в терапевтических целях, например для индукции толерантности [22]. В связи с этим ведется поиск других информативных, но поверхностных маркеров Treg, позволяющих более точно количественно и функционально их характеризовать, а также

отличать от активированных CD25+ Т-эффекторов, что особенно важно в клинике, так как, по данным Bacher-Allan C. et al. [23], у человека до 30% CD4+ Т-лимфоцитов могут экспрессировать CD25.

В качестве такого поверхностного маркера, который бы хорошо коррелировал с экспрессией FoxP3 и мог бы стать даже пригодным для выделения популяции Treg, с высокой супрессивной активностью, Liu W. et al. [24] предлагают использовать CD127 (α -цепь рецептора к IL-7). Этими авторами было показано, что Treg слабо экспрессируют CD127, а большинство CD4+ Т-лимфоцитов со слабой экспрессией CD127 (CD127^{low}) являются FoxP3+-клетками, включая клетки с низким уровнем экспрессии CD25 или полным ее отсутствием. Комбинация маркеров CD4+ CD25+ CD127^{low} позволила авторам выявить популяцию, количественно более значимую, чем при использовании этих же маркеров в других комбинациях, и обладающую высокой супрессивной активностью в тестах *in vitro*. При этом экспрессия CD127 обратно коррелировала с экспрессией FoxP3, а CD4+ Т-клетки с наивысшим уровнем экспрессии FoxP3 обладали самым низким уровнем экспрессии CD127. Уровень экспрессии CD127, по данным Seddiki N. et al. [25], позволяет выделить две различные популяции CD4+ Т-лимфоцитов, характеризующиеся высокой экспрессией CD25. Одна из них – CD4+ CD25^{hi} Treg-популяция, обладающая низким уровнем экспрессии CD127 и составляющая около 90% от CD4+ CD25^{hi} Т-клеток, и вторая популяция – активированные эффекторы (Tact) CD4+ CD25^{hi} Т-клетки с высокой экспрессией CD127. Предполагается, что соотношение именно этих двух популяций CD4+ Т-лимфоцитов в крови может определять реакцию организма (отторжение или толерантность) на аллотрансплантат [26]. В работах Coddari L. et al. [27] и Valloton L. et al. [28] было продемонстрировано, что мониторинг циркулирующей в крови популяции Tact лимфоцитов с фенотипом CD4+ CD25^{hi} CD45RO+ CD127^{hi} (активированные клетки памяти) у реципиентов почки и печени может служить достаточно чувствительным и специфичным тестом реакции организма на аллотрансплантат.

Как известно, именно Т-клетки памяти, вследствие их способности быстро генерировать эффекторный иммунный ответ при повторной встрече с антигеном и их низкой чувствительности к иммуносупрессивной терапии по сравнению с наивными Т-клетками, оказываются наиболее эффективными в развитии отторжения аллотрансплантата. При этом донорспецифические Т-клетки памяти могут образовываться уже в предтрансплантационном периоде как при прямом контакте с аллоантигенами (беременность, гемотрансфузии), так и без него вследствие кросс-реактивности Т-клеточных рецепторов. При обследовании реципиентов почки и печени в

сроки более 1 года после трансплантации было выявлено, что у пациентов со стабильной функцией трансплантата, получающих иммуносупрессивную терапию, процент общей CD4+ CD25^{hi}-популяции лимфоцитов был достоверно снижен по сравнению с соответствующими показателями здоровых доноров [27]. Однако при анализе распределения клеток внутри этой популяции доля Treg (CD4+ CD25^{hi}+ FoxP3+CD127^{low}) снижалась, а процент Tact (CD4+ CD25^{hi} CD45RO+ CD127^{hi}) значительно и статистически достоверно повышался. При этом было показано, что увеличение Tact-популяции лимфоцитов связано именно с присутствием трансплантата и, по-видимому, с образованием пула донор-реактивных клеток памяти даже под иммуносупрессией. Обследование реципиентов почки в течение 1 года после трансплантации от живого донора показало, что увеличение Tact-популяции в периферической крови наблюдается уже спустя 1 месяц после трансплантации в сравнении с реципиентами до операции и живыми донорами и достоверно не изменяется в течение года наблюдения. При этом функция трансплантата в этот период остается стабильной, без клинических признаков отторжения. Анти-HLA антитела при этом также отсутствовали. При исследовании периферической крови реципиентов с гистологически подтвержденным хроническим отторжением было обнаружено, что процент Tact возрастает значительно и достоверно даже по сравнению с уровнем этих клеток у реципиентов со стабильной функцией трансплантата [27].

В опытах *in vitro* в смешанной культуре лимфоцитов теми же авторами было показано, что эта возросшая популяция Tact из периферической крови содержит аллоспецифические CD4+ Т-лимфоциты, секретирующие эффекторные цитокины, такие как TNF- α и INF- γ , участвующие в развитии хронического отторжения. Более того, при исследовании фенотипа клеток, инфильтрирующих трансплантат, при документированном диагнозе хронического отторжения почки было обнаружено, что при двойном окрашивании примерно 20% CD4+-клеток были CD25+, около 50% были CD127+ и все CD25+ клетки коэкспрессировали CD127. При этом CD4+ FoxP3+ Т-клетки в данных биопсиях обнаружены не были, в то время как в биопсиях лимфатических узлов тех же больных, взятых в качестве контрольной ткани, CD4+ FoxP3+ Т-клетки были выявлены.

В исследованиях Valloton L. et al. [28] также было продемонстрировано, что у реципиентов почки с признаками хронической дисфункции трансплантата (уровень сывороточного креатинина более 160 мкм/л), но без признаков гуморального отторжения, доля Tact-клеток памяти (CD4+ CD25^{hi} CD45RO+ CD127^{hi}) была достоверно ниже, чем при отторжении.

При исследовании влияния различных условий иммуносупрессии на уровень всей CD4+CD25^{hi}-популяции и соотношения Tact/Treg внутри этой популяции у реципиентов почки было отмечено, что уровни как общей CD4+CD25^{hi}-популяции, так и Treg-популяции (CD4+ CD25^{hi}+ FoxP3+CD127^{low}) были снижены по сравнению с предтрансплантационным уровнем как у пациентов со стандартной двух- или трехкомпонентной иммуносупрессией на основе ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус), так и без них (низкие дозы преднизона или преднизон и микофенолат мофетил). Это, по-видимому, связано с прямым влиянием ингибиторов кальциневрина на активацию Т-клеток. Подобный эффект ингибиторов кальциневрина был отмечен и другими авторами [29]. Использование в схеме иммуносупрессии сиролимуса защищает Treg-популяцию. При этом доля Treg среди CD4+CD25^{hi} лимфоцитов у пациентов со стабильной функцией трансплантата хотя и снижалась по сравнению с дооперационным уровнем, но была достоверно выше, чем при иммуносупрессии на основе ингибиторов кальциневрина без использования сиролимуса. Блокирование сиролимусом (рапамицином) активации Т-эффекторов и усиление этим препаратом образования Treg было также продемонстрировано Chen J. et al. *in vitro* [30]. При этом процент Tact при иммуносупрессии без ингибиторов кальциневрина как без, так и с добавлением сиролимуса остается близким к нормальным значениям, а при использовании ингибиторов кальциневрина достоверно повышается, при этом наибольший процент Tact-клеток определялся у пациентов с признаками хронического отторжения.

Выше-изложенные результаты, по мнению авторов, могут служить научным обоснованием целесообразности применения в клинической практике мониторинга Tact-эффекторов в популяции CD4+CD25^{hi} Т-лимфоцитов, как для диагностики хронического отторжения, так и для контроля за состоянием трансплантата при разработке стратегии минимизации или изменений схемы иммуносупрессии, а также при выявлении спонтанно толерантных реципиентов.

2. Роль Th17 при формировании иммунного ответа на трансплантат. Пластичность и функциональный антагонизм Th17 и Treg лимфоцитов

Основными подклассами CD4+ Th – эффекторов, обладающих провоспалительным действием, являются Th1, Th2 и Th17. Если о первых двух популяциях хелперов, их роли в формировании иммунного ответа, условиях дифференцировки и взаимного влияния известно уже достаточно много и

давно [31], то пул Th17 еще недостаточно охарактеризован, и поэтому роль этих клеток в развитии воспаления и повреждения органов при трансплантации в настоящее время активно изучается [32, 33].

Th17 являются активными продуцентами IL-17 (провоспалительного цитокина), а основными индукторами их размножения и дифференцировки из наивных CD4+ Т-лимфоцитов являются TGF-β, IL-1β, IL-6, IL-21, IL-23 [34, 35]. В то же время INF-γ и IL4, необходимые для дифференцировки Th1 и Th2 и развития соответствующих типов иммунного ответа, подавляют развитие Th17 [36]. Активированные Th17 секретируют интерлейкины (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF-α), которые расширяют развитие воспаления путем индукции других провоспалительных медиаторов для привлечения других лейкоцитов (в основном нейтрофилов) в зону воспаления [33].

Было показано, что Th17 участвуют в реализации воспалительного ответа преимущественно на внеклеточные микроорганизмы (бактерии и грибы) [37]. В последнее время активно обсуждается роль Th17 в развитии различных аутоиммунных заболеваний у человека (ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки и др.) [33]. Участие Th17 в канцерогенезе также является предметом современных исследований, но данные здесь наиболее противоречивы [38].

Фенотипическими признаками Th17 являются экспрессия транскрипционного фактора RORγt (мышь), RORα (человек), регулирующего продукцию IL-17, а в качестве поверхностных маркеров обсуждается одновременная экспрессия хемокиновых рецепторов CCR4 и CCR6. Acosta-Rodriguez E.U. et al. [39] показали, что не все клетки, экспрессирующие CCR6, являются Th17. Для классических Th17, экспрессирующих только IL-17, характерна одновременная экспрессия CCR4 и CCR6. Shah K. et al. [40] выявили четкую корреляцию между уровнем CD4+ IL-17+ и CD4+ CCR4+ CCR6+ Т-лимфоцитов в периферической крови больных системной красной волчанкой.

В настоящее время в литературе широко обсуждается участие Th17, не только при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, но и при развитии отторжения трансплантированных органов [41, 42]. Однако полученные данные порой противоречивы и неоднозначны в трактовке. До недавнего времени предполагали, что центральную роль в развитии острого отторжения аллотрансплантата играют Th1 и продуцируемый ими INF-γ. В последнее время появились как экспериментальные, так и клинические данные, свидетельствующие о том, что INF-γ не является абсолютно необходимым цитокином для развития отторжения [43]. В то же время появилось много работ, свидетель-

ствующих об участии IL-17 Th17 в развитии острого и хронического отторжения, как в опытах на животных, так и в клинической практике, и их взаимодействии с Th1.

При ксенотрансплантации периферических нервов от крысы к мышши было продемонстрировано участие Th1 и Th17 в развитии острого отторжения вопреки мнению об их функциональном антагонизме. При развитии острого отторжения количество мононуклеарных INF- γ и IL-17-продуцирующих клеток вокруг трансплантата было увеличено, и отторжение удавалось подавлять, нейтрализуя INF- γ и IL-17 с помощью антител [44].

На модели алло и изотрансплантации почки у мышши Li T. et al. [45] выявили значительно более высокий уровень IL-17 в плазме крови по сравнению с INF- γ на третий день после аллотрансплантации, а по сравнению с изовариантом значительное увеличение INF- γ и IL-17 на седьмой день. Количество Th1 и Th17 клеток, инфильтрирующих аллотрансплантат, также увеличивалось от 3-го к 7-му дню после трансплантации и было выше, чем при изотрансплантации.

При межлинейной пересадке сердца мышшам, дефектным по IL-17, продолжительность жизни трансплантата у 30% реципиентов увеличивалась более чем в четыре раза, а у 45% – примерно в два раза [46].

Достаточно аргументированным подтверждением участия Th17 в развитии отторжения являются эксперименты на генетически модифицированных мышшах. Так, острое отторжение сердечного трансплантата в случае полной несовместимости по MHC II у мышши, лишенной Th1 (отсутствие транскрипционного фактора T-bet) было ускорено по сравнению с обычными мышшами. При этом гистологические признаки васкулопатии совпадали с увеличением IL-17-продуцирующих лимфоцитов и нейтрофилов (47), а нейтрализация IL-17 и IL-6 блокировала отторжение.

В опытах Itoh S. et al. [46] при аллотрансплантации сердца IL-17^{-/-}-дефицитным мышшам было показано, что срок выживания трансплантата увеличивается по сравнению с обычными мышшами, и при этом увеличивалось количество Treg в аллотрансплантате, а уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β) и хемокинов в гомогенатах аллотрансплантатов у IL-17^{-/-}-дефицитных мышши значительно снижался. Между тем уровень INF- γ , IL-10, IL-23 и TGF- β был одинаковым по сравнению с обычными мышшами. Было показано, что IL-17 усиливает острое отторжение за счет влияния на уровень локального воспаления, но не за счет усиления аллоантигенспецифического T-клеточного ответа в лимфоузлах.

При аллотрансплантации печени у крыс Xie X. et al. [48] на пятый и десятый дни после пересадки

при гистологически подтвержденном остром отторжении наблюдали усиленную инфильтрацию аллотрансплантата IL-17 позитивными клетками. Уровень CD4⁺ IL-17⁺-лимфоцитов в периферической крови оказался значительно и достоверно выше при аллотрансплантации по сравнению с контрольной группой (изотрансплантация). Уровень IL-17, IL-6 в гомогенате трансплантатов печени и плазме крови также был выше, чем в контрольной группе, а уровень TGF- β , повышенный в гомогенате, в плазме оказался сниженным. При этом концентрация mRNA IL-17, IL-21, IL-23 в аллотрансплантатах была повышена по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в аллотрансплантатах печени были выявлены в большом количестве IL-8⁺ и миелопероксидаза-положительные клетки. IL-8 является нейтрофил-мобилизирующим цитокином, а миелопероксидаза – их маркером. Полученные факты в совокупности с имеющимися представлениями об условиях дифференцировки и размножения Th17, по мнению авторов, могут служить убедительным подтверждением участия Th17 в развитии острого отторжения при аллотрансплантации печени.

Fabrega E. et al. [49], обследуя две группы реципиентов печени (с признаками острого отторжения и без) в первый и седьмой дни после трансплантации, а также на 12–18-й дни после операции при заборе биопсийного материала выявили повышенный уровень IL-17 и IL-23 в плазме крови при морфологической диагностике острого криза отторжения по сравнению с уровнем этих цитокинов у реципиентов со стабильной функцией трансплантата. Более того, уровень IL-17 и IL-23 при стабильной функции трансплантата от первого к седьмому дню после трансплантации снижался, при этом у всех реципиентов печени он оставался более высоким по сравнению со здоровыми людьми. По мнению авторов, полученные результаты могут служить косвенным подтверждением участия Th17 в развитии острого отторжения, т. к. они являются основными продуцентами IL-17, а выработка IL-23 необходима для стабилизации и увеличения Th17-популяции. По данным Vanaudenaerde V.M. et al. [50], при остром отторжении легочного трансплантата также наблюдается повышение уровня IL-17.

Chung B.H. et al. [51] при исследовании клеточной инфильтрации в биопсийном материале почечных трансплантатов показали, что степень инфильтрации Th17 и отношение Treg/Th17-клеток, инфильтрирующих трансплантат, коррелировали со степенью дисфункции почечного трансплантата и повреждения его ткани при остром отторжении. Вместе с этим усиленную инфильтрацию Th17-клетками наблюдали и у пациентов с признаками хронического отторжения почки (при интестинциальном фиброзе и тубулярной атрофии) [52].

При исследовании уровня Th17 в периферической крови 76 реципиентов печени было выявлено, что у 17 из них с документированным острым отторжением концентрация CD4+ IL-17+-лимфоцитов была достоверно выше по сравнению с группой без отторжения и положительно коррелировала со степенью отторжения [53].

Однако накопленные экспериментальные и клинические данные, касающиеся участия IL-17 и Th17 в развитии отторжения, пока не позволяют точно определить их роль в этом процессе, особенно в присутствии всего набора иммунных клеток, тем более что IL-17 могут продуцировать не только Th17 [42]. Вместе с тем уже имеющиеся, хотя и косвенные факты участия IL-17 и Th17 в развитии аллоиммунного ответа на трансплантат указывают на необходимость дальнейшего изучения путей регуляции Th17 – опосредованного иммунного ответа, как с помощью естественных аутомеханизмов (Treg-клетками), так и при традиционно применяемых в трансплантологии коктейлей из иммуносупрессивных препаратов (ингибиторов кальциневрина, микофеноловой кислоты, кортикостероидов).

В последних работах Chung B.H. et al. [54] при исследовании периферической крови реципиентов почки, получающих трехкомпонентную иммуносупрессию плюс базиликсимаб, выявили, что уровень Th17 постепенно повышался от 1-го к 3-му месяцу после трансплантации в отличие от Th1 и Th2 эффекторных популяций. При этом клинический статус реципиентов в этот период не изменялся. Степень прироста Th17 (Δ Th17) к третьему месяцу после трансплантации по сравнению с дооперационным уровнем обратно коррелировала с функцией трансплантата через 1 год после операции, а в отдаленные сроки более высокому уровню Th17 соответствовала более выраженная степень дисфункции трансплантата. При исследовании *ex vivo* супрессивного эффекта такролимуса на Th1, Th2 и Th17-популяции лимфоцитов из периферической крови реципиентов почки через 3 месяца после операции оказалось, что такролимус не оказывает супрессивного воздействия на Th17-популяцию даже в больших концентрациях (1 нг/мл). Отсутствие супрессивного эффекта ингибиторов кальциневрина на Th17-популяцию было продемонстрировано и на модели трансплантации сердца у животных [55]. Подобные результаты описаны и в работах других исследователей [56, 57].

Однако в литературе имеются и противоположные данные о действии ингибиторов кальциневрина на популяцию Th17. Так, Zhang C. et al. [58] показали, что циклоспорин А подавляет продукцию IL-17 клетками памяти Th17 у здоровых людей и больных ревматоидным артритом. Ингибирующий эффект циклоспорина А на транскрипцию Th17-связанных

генов клеток периферической крови продемонстрирован также у больных псориазом [59].

В работах Abadja F. et al. [60] на модели активации CD4+-лимфоцитов человека *in vitro* сравнивали влияние микофеноловой кислоты и такролимуса на транскрипцию генов, связанных с основными популяциями Т-клеток, и продукцию IL-17. Было показано, что микофеноловая кислота и такролимус оказывают сходное антипролиферативное действие на эти клетки, подавляя транскрипцию Th1 генов и сохраняя отношение Treg/Th2. Хотя после активации и микофеноловая кислота, и такролимус подавляли транскрипцию Th17-генов, микофеноловая кислота оказывала более выраженный ингибирующий эффект на продукцию IL-17. У реципиентов почки микофеноловая кислота в совокупности с минимальными дозами такролимуса обеспечивает более низкий уровень IL-17 в крови, чем один такролимус в стандартных дозах. Однако есть и противоположное мнение о действии микофеноловой кислоты [56].

Другой антипролиферативный препарат – сиролимус (рапамицин) способен подавлять дифференцировку Th17 и продукцию IL-17, усиливая при этом дифференцировку Treg [61].

Следует, однако, отметить, что данных, касающихся действия применяемых в клинике иммуносупрессантов на Th17 эффекторное звено иммунного ответа, недостаточно, и они противоречивы. Это может быть обусловлено тем, что большинство исследований было проведено *in vitro* в культуре клеток, и поэтому их интерпретация, а также перенос полученных данных в клинику затруднены, так как используемые дозы препаратов в культуре не могут соответствовать организменным, и монотерапия в клинических условиях, как правило, не применяется.

Еще одним препятствием для осуществления контроля Th17-опосредованной реакции на аллотрансплантат является их сниженная по сравнению с Th1 и Th2-лимфоцитами чувствительность к супрессорному воздействию собственных (аутологических) регуляторных клеток. В тестах *in vitro* было продемонстрировано, что Treg ингибировали пролиферацию Th1 и Th2-популяций ауто CD4+ Т-лимфоцитов, а Th17 оставались резистентными [62, 63]. Benghiat F.S. et al. [64] показали, что в смешанной культуре лимфоцитов, не совместимых по МНС II, поликлональные натуральные Treg подавляли продукцию INF- γ , IL-2 и IL-13 CD4+ Т-лимфоцитами, но усиливали продукцию IL-17 дозозависимым образом. Подобный эффект наблюдали и на различных моделях аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет I типа, энцефаломиелит, гастрит) [63, 65]. Однако в работе Braun R.K. et al. [66] показано, что в отличие от поликлональных

Treg антигенспецифические Treg могут подавлять IL-17-опосредованное острое отторжение легочного трансплантата у мышей. Способность антигенспецифических Treg подавлять Th17-индуцированный иммунный ответ продемонстрирована и другими исследователями [67].

Особый интерес для трансплантологии имеет изучение свойства пластичности Th17 и Treg. Известно, что хотя Treg с иммуносупрессивными свойствами являются функциональными антагонистами провоспалительным Th17, их программы дифференцировки перекрещиваются. Так, было показано, что TGF- β индуцирует экспрессию специфических транскрипционных факторов как Treg (FoxP3), так и Th17 (ROR γ t). В отсутствие IL-6 FoxP3 подавляет экспрессию ROR γ t, обуславливая формирование Treg. Однако в присутствии IL-6 ROR γ t освобождается из-под супрессии FoxP3, формируя фенотип Th17 [68]. Помимо образования Th17 из наивных CD4⁺-лимфоцитов при специфических условиях микроокружения возможна конверсия CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ Treg в IL-17-продуцирующие клетки. Это было продемонстрировано как в условиях *in vitro* [69], так и *in vivo* [70]. При этом могут образовываться промежуточные фенотипы, т. е. FoxP3⁺-клетки, продуцирующие IL-17, и Th17, экспрессирующие FoxP3, что свидетельствует о поэтапности процесса конверсии. Вышеизложенное означает, что использование Treg для создания толерантности при аллотрансплантации органов, чему в последнее время посвящено много исследований, вызывает определенные опасения и может привести к нежелательному результату.

На примере трансплантации кожи у мышей при несовместимости по минорным антигенам Voker B. et al. [71] продемонстрировали главенствующую роль Th17-опосредованного иммунного ответа за счет привлечения нейтрофилов в качестве основных эффекторов развивающегося отторжения. При этом было убедительно показано *in vivo*, что при адаптивном переносе Treg совместно с аллоспецифичными по минорным антигенам T-лимфоцитами T-дефицитным мышам иммунный ответ при аллотрансплантации кожи сдвигается в сторону Th17-опосредованного ответа за счет превращения Treg в Th17.

Необходимо отметить, что, несмотря на большое количество данных об участии Th17 в процессе отторжения, точное место и роль этих клеток в сложном формирующемся иммунном ответе на аллотрансплантат с участием различных типов клеток еще не определены и требуют дальнейших исследований. Тем не менее уже имеющиеся данные о свойствах Th17 свидетельствуют, о необходимости контроля этой популяции клеток после трансплантации, так как повреждение органа при

заборе, консервации в нефизиологических средах, после хирургической травмы и реперфузионного повреждения приводят к высвобождению провоспалительных цитокинов и созданию условий, при которых Treg могут превращаться в Th17, а применение Treg, предназначенных для терапевтических целей создания толерантности, может привести не к ослаблению, а к усилению воспаления, поскольку Th17 обладают сниженной чувствительностью к регуляции со стороны аутологических Treg [62–64]. Между тем, несмотря на необходимость контроля Th17 при трансплантации, осуществление прямого контроля этих клеток затруднено из-за отсутствия специфичных для Th17 поверхностных маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществление информационно значимого иммунологического контроля состояния трансплантата в организме реципиента, особенно в отдаленные сроки после трансплантации, стало наиболее актуальной проблемой современной трансплантологии. Иммунологический мониторинг клеток, цитокинов и других биорегуляторных молекул в крови каждого реципиента имеет ряд преимуществ перед гистологическим контролем трансплантата, так как он неинвазивен и создает потенциальные возможности для индивидуальной комплексной динамической оценки состояния про- и противовоспалительных звеньев иммунитета, для выбора индивидуальной тактики лечения, оценки его эффективности и прогнозирования судьбы трансплантата. Для внедрения комплексного иммунологического мониторинга в практику трансплантологии необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по выявлению наиболее информативных иммунологических параметров и клеточных маркеров, степень изменения которых высоко коррелирует с состоянием трансплантата. При выборе клеточных маркеров следует с особым вниманием отнестись к характеристике CD4⁺ T-лимфоцитов и определению соотношения их различных популяций в периферической крови (Treg, Th17, Tact-клетки памяти CD4⁺CD25^{hi}CD45RO⁺CD127^{hi}), так как именно они являются основными участниками ответа иммунной системы организма на трансплантат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heidt S., Wood K.J. Biomarkers of operational tolerance in solid organ transplantation. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Jul; 6 (4): 281–293.
2. Lozano J.J., Pallier A., Martinez-Llordella M., Danger R., López M., Giral M., Londoño M.C., Rimola A., Soullou J.P., Brouard S., Sánchez-Fueyo A. Comparison of transcriptional and blood cell-phenotypic markers

- between operationally tolerant liver and kidney recipients. *Am. J. Transplant.* 2011 Sep; 11 (9): 1916–1926.
3. *Martínez-Llordella M., Puig-Pey I., Orlando G., Ramoni M., Tisone G., Rimola A., Lerut J., Latinne D., Margarit C., Bilbao I., Brouard S., Hernández-Fuentes M., Soullillou J.P., Sánchez-Fueyo A.* Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007 Feb; 7 (2): 309–319.
 4. *Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R., Demetris A.J., Flynn B., Irish W., McMichael J., Fung J.J., Starzl T.E.* Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249.
 5. *Pons J.A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., Ramírez P., Martínez-Alarcón L., Sánchez-Bueno F., Robles R., Rios A., Aparicio P., Parrilla P.* FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation.* 2008 Nov 27; 86 (10): 1370–1378.
 6. *Orlando G., Manzia T., Baiocchi L., Sanchez-Fueyo A., Angelico M., Tisone G.* The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl. Immunol.* 2008 Nov; 20 (1–2): 43–47.
 7. *Eason J.D., Cohen A.J., Nair S., Alcantera T., Loss G.E.* Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation.* 2005 May 15; 79 (9): 1157–1159.
 8. *Girlanda R., Rela M., Williams R., O'Grady J.G., Heaton N.D.* Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May; 37 (4): 1708–1711.
 9. *Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О.* Индивидуальная устойчивость стереотипов иммунного реагирования и современные возможности их диагностики при трансплантации органов (иммуно-физиологический анализ проблемы). *Вестник трансплантологии и иск. органов.* 2013; 15 (2): 123–134.
 10. *Feng S., Ekong U.D., Lobritto S.J., Demetris A.J., Roberts J.P., Rosenthal P., Alonso E.M., Philogene M.C., Ikle D., Poole K.M., Bridges N.D., Turka L.A., Tchao N.K.* Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA.* 2012 Jan 18; 307 (3): 283–293.
 11. *Demetris A.J., Lunz J.G. 3rd, Randhawa P., Wu T., Nalesnik M., Thomson A.W.* Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl. Int.* 2009 Jan; 22 (1): 120–141.
 12. *Devlin J., Doherty D., Thomson L., Wong T., Donaldson P., Portmann B.* Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology.* 1998; 27: 926–933.
 13. *Wong T., Nouri-Aria K.T., Devlin J., Portmann B., Williams R.* Tolerance and latent cellular rejection in long-term liver transplant recipients. *Hepatology.* 1998 Aug; 28 (2): 443–449.
 14. *Bingaman A.W., Farber D.L.* Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection. *Am. J. Transplant.* 2004 Jun; 4 (6): 846–852.
 15. *Welsh R.M., Selin L.K.* No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Jun; 2 (6): 417–426.
 16. *Strom T.B., Koulmanda M.J.* Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *Am. Soc. Nephrol.* 2009 Aug; 20 (8): 1677–1680.
 17. *Keever-Taylor C.A., Browning M.B., Johnson B.D., Truitt R.L., Bredeson C.N., Behn B., Tsao A.* Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis. *Cytotherapy.* 2007; 9 (2): 144–157.
 18. *Coenen J.J., Koenen H.J., van Rijssen E., Hilbrands L.B., Joosten I.* Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood.* 2006 Feb 1; 107 (3): 1018–1023.
 19. *Chadha R., Heidt S., Jones N.D., Wood K.J.* Th17: contributors to allograft rejection and a barrier to the induction of transplantation tolerance? *Transplantation.* 2011 May 15; 91 (9): 939–945.
 20. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M.* Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2011 Apr 1; 186 (7): 3808–3821.
 21. *Hori S., Nomura T., Sakaguchi S.* Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003 Feb 14; 299 (5609): 1057–1061.
 22. *Muller Y.D., Seebach J.D., Bühler L.H., Pascual M., Goshayan D.* Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells. *Self/Nonself.* 2011 Jan; 2 (1): 26–34.
 23. *Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A.* Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T cells. *Clin. Immunol.* 2005 Apr; 115 (1): 10–18.
 24. *Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A.* CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1701–1711.
 25. *Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., Solomon M., Selby W., Alexander S.I., Nanan R., Kelleher A., Fazekas de St Groth B.* Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1693–1700.
 26. *Sánchez-Fueyo A., Strom T.B.* Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology.* 2011 Jan; 140 (1): 51–64.
 27. *Codarri L., Vallotton L., Ciuffreda D., Venetz J.P., Garcia M., Hadaya K., Buhler L., Rotman S., Pascual M., Pantaleo G.* Expansion and tissue infiltration of an allo-specific CD4+CD25+CD45RO+IL-7Ralphahigh cell population in solid organ transplant recipients. *J. Exp. Med.* 2007 Jul 9; 204 (7): 1533–1541.

28. Vallotton L., Hadaya K., Venetz J.P., Buehler L.H., Ciuffreda D., Nseir G., Codarri L., Villard J., Pantaleo G., Pascual M. Monitoring of CD4+CD25highIL-7Rahigh activated T cells in kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Aug; 6 (8): 2025–2033.
29. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P., Gareis B., Romagnani S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Specific recruitment of CD4+CD25++ regulatory T cells into the allograft in heart transplant recipients. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007 May; 292 (5): H2425–31.
30. Chen J.F., Gao J., Zhang D., Wang Z.H., Zhu J.Y. CD4+Foxp3+ regulatory T cells converted by rapamycin from peripheral CD4+CD25(-) naive T cells display more potent regulatory ability in vitro. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010 Apr 5; 123 (7): 924–928.
31. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 Apr 1; 136 (7): 2348–2357.
32. Burrell B.E., Bishop D.K. Th17 cells and transplant acceptance. *Transplantation.* 2010 Nov 15; 90 (9): 945–948.
33. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007 Apr; 148 (1): 32–46.
34. Reiner S.L. Development in motion: helper T cells at work. *Cell.* 2007 Apr 6; 129 (1): 33–36.
35. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.* 2008 May; 8 (5): 337–348.
36. Wahl S.M., Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Schoeb T.R., Weaver C.T. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006 May 11; 441 (7090): 231–234.
37. Puel A., Döffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barcenas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachée-Chardin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P.D., Costigan C., McConnell V., Cant A.J., Abinun M., Polak M., Bougnères P.F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J.L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010 Feb 15; 207 (2): 291–297.
38. Ji Y., Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol. Immunother.* 2010 Jul; 59 (7): 979–987.
39. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrossay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., Sallusto F., Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.* 2007 Jun; 8 (6): 639–646.
40. Shah K., Lee W.W., Lee S.H., Kim S.H., Kang S.W., Craft J., Kang I. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* 2010; 12 (2): R53.
41. Heidt S., Segundo D.S., Chadha R., Wood K.J. The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010 Aug; 15 (4): 456–461.
42. Abadja F., Sarraj B., Ansari M.J. Significance of T helper 17 immunity in transplantation. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2012 Feb; 17 (1): 8–14.
43. Miura M., El-Sawy T., Fairchild R.L. Neutrophils mediate parenchymal tissue necrosis and accelerate the rejection of complete major histocompatibility complex-disparate cardiac allografts in the absence of interferon-gamma. *Am. J. Pathol.* 2003 Feb; 162 (2): 509–519.
44. Yu X., Jiang Y., Lu L., Gong X., Sun X., Xuan Z. A crucial role of IL-17 and IFN- γ during acute rejection of peripheral nerve xenotransplantation in mice. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34419.
45. Li T., Si Z., Qi H., He Z., Li Y. IL-17 in the early diagnosis of acute renal allograft rejection in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011 Dec; 36 (12): 1147–1152.
46. Itoh S., Kimura N., Axtell R.C., Velotta J.B., Gong Y., Wang X., Kajiwaru N., Nambu A., Shimura E., Adachi H., Iwakura Y., Saito H., Okumura K., Sudo K., Steinman L., Robbins R.C., Nakae S., Fischbein M.P. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation.* 2011 Sep 13; 124 (11): S187–196.
47. Yuan X., Paez-Cortez J., Schmitt-Knosalla I., D'Addio F., Mfarrej B., Donnarumma M., Habicht A., Clarkson M.R., Iacomini J., Glimcher L.H., Sayegh M.H., Ansari M.J. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J. Exp. Med.* 2008 Dec 22; 205 (13): 3133–3144.
48. Xie X., Ye Y., Zhou L., Xie H., Jiang G., Feng X., He Y., Xie Q., Zheng S. Th17 promotes acute rejection following liver transplantation in rats. *J Zhejiang Univ-Sci B. Biomed & Biotechnol.* 2010; 11 (11): 819–827.
49. Fábrega E., López-Hoyos M., San Segundo D., Casafont F., Pons-Romero F. Changes in the serum levels of interleukin-17/interleukin-23 during acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jun; 15 (6): 629–633.
50. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R., Meyts I., Bullens D.M., Reynders V., Wuyts W.A., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Verleden G.M. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008 Sep; 8 (9): 1911–1920.
51. Chung B.H., Oh H.J., Piao S.G., Sun I.O., Kang S.H., Choi S.R., Park H.S., Choi B.S., Choi Y.J., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Higher infiltration by Th17 cells compared with regulatory T cells is associated with severe acute T-cell-mediated graft rejection. *Exp. Mol Med.* 2011 Nov 30; 43 (11): 630–637.
52. Awasthi A., Murugaiyan G., Kuchroo V.K. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J. Clin. Immunol.* 2008 Nov; 28 (6): 660–670.
53. Fan H., Li L.X., Han D.D., Kou J.T., Li P., He Q. Increase of peripheral Th17 lymphocytes during acute cellular rejection in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2012 Dec 15; 11 (6): 606–611.

54. Chung B.H., Kim K.W., Kim B.M., Piao S.G., Lim S.W., Choi B.S., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Dysregulation of Th17 cells during the early post-transplant period in patients under calcineurin inhibitor based immunosuppression. *PLoS One*. 2012; 7 (7): e42011.
55. Syrjälä S.O., Keränen M.A., Tuuminen R., Nykänen A.I., Tammi M., Krebs R., Lemström K.B. Increased Th17 rather than Th1 alloimmune response is associated with cardiac allograft vasculopathy after hypothermic preservation in the rat. *J. Heart. Lung Transplant*. 2010 Sep; 29 (9): 1047–1057.
56. Liu Z., Yuan X., Luo Y., He Y., Jiang Y., Chen Z.K., Sun E. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine*. 2009 Feb; 45 (2): 141–147.
57. Abadja F., Videcoq C., Alamartine E., Berthoux F., Mariat C. Differential effect of cyclosporine and mycophenolic acid on the human regulatory T cells and TH-17 cells balance. *Transplant. Proc.* 2009 Oct; 41 (8): 3367–3370.
58. Zhang C., Zhang J., Yang B., Wu C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2008 Jun; 42 (3): 345–352.
59. Haider A.S., Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Zaba L.C., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., Wittkowski K.M., Krueger J.G. Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J. Immunol.* 2008 Feb 1; 180 (3): 1913–1920.
60. Abadja F., Atemkeng S., Alamartine E., Berthoux F., Mariat C. Impact of mycophenolic acid and tacrolimus on Th17-related immune response. *Transplantation*. 2011 Aug 27; 92 (4): 396–403.
61. Kopf H., de la Rosa G.M., Howard O.M., Chen X. Rapamycin inhibits differentiation of Th17 cells and promotes generation of FoxP3+ T regulatory cells. *Int. Immunopharmacol.* 2007 Dec 15; 7 (13): 1819–1824.
62. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L., Ferri S., Frosali F., Giudizi F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* 2007 Aug 6; 204 (8): 1849–1861.
63. Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Huter E.N., Davidson T.S., Glass D., Ward J.M., Shevach E.M. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1908–1916.
64. Benghiat F.S., Craciun L., De Wilde V., Dernies T., Kubjak C., Lhomme F., Goldman M., Le Moine A. IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation*. 2008 Apr 15; 85 (7): 943–949.
65. Van Y.H., Lee W.H., Ortiz S., Lee M.H., Qin H.J., Liu C.P. All-trans retinoic acid inhibits type 1 diabetes by T regulatory (Treg)-dependent suppression of interferon-gamma-producing T-cells without affecting Th17 cells. *Diabetes*. 2009 Jan; 58 (1): 146–155.
66. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C., Xiang Z., Fain S.B., Jankowska-Gan E., Seroogy C.M., Burlingham W.J., Wilkes D.S., Brand D.D., Torrealba J., Love R.B. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation*. 2009 Dec 27; 88 (12): 1341–1348.
67. Huter E.N., Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Glass D.D., Shevach E.M. Cutting edge: antigen-specific TGF beta-induced regulatory T cells suppress Th17-mediated autoimmune disease. *J. Immunol.* 2008 Dec 15; 181 (12): 8209–8213.
68. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008 May 8; 453 (7192): 236–240.
69. Afzali B., Mitchell P., Lechler R.I., John S., Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2010 Feb; 159 (2): 120–130.
70. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., Johnsson E., Suri-Payer E., Larsson P., Rudin A., Svennerholm A.M., Lundin B.S. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25high regulatory T cells in Helicobacter pylori-infected patients. *Infect. Immun.* 2005 Jan; 73 (1): 523–531.
71. Vokaer B., Van Rompaey N., Lemaître P.H., Lhomme F., Kubjak C., Benghiat F.S., Iwakura Y., Petein M., Field K.A., Goldman M., Le Moine A., Charbonnier L.M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.* 2010 Sep 15; 185 (6): 3417–3425.

REFERENCES

1. Heidt S., Wood K.J. Biomarkers of operational tolerance in solid organ transplantation. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Jul; 6 (4): 281–293.
2. Lozano J.J., Pallier A., Martinez-Llordella M., Danger R., López M., Giral M., Londoño M.C., Rimola A., Soulillou J.P., Brouard S., Sánchez-Fueyo A. Comparison of transcriptional and blood cell-phenotypic markers between operationally tolerant liver and kidney recipients. *Am. J. Transplant.* 2011 Sep; 11 (9): 1916–1926.
3. Martínez-Llordella M., Puig-Pey I., Orlando G., Ramoni M., Tisone G., Rimola A., Lerut J., Latinne D., Margarit C., Bilbao I., Brouard S., Hernández-Fuentes M., Soulillou J.P., Sánchez-Fueyo A. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007 Feb; 7 (2): 309–319.
4. Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R., Demetris A.J., Flynn B., Irish W., McMichael J., Fung J.J., Starzl T.E. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1997 Jan 27; 63 (2): 243–249.
5. Pons J.A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., Ramírez P., Martínez-Alarcón L., Sánchez-Bueno F., Robles R., Rios A., Aparicio P., Parrilla P. FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver

- transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation*. 2008 Nov 27; 86 (10): 1370–1378.
6. Orlando G., Manzia T., Baiocchi L., Sanchez-Fueyo A., Angelico M., Tisone G. The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months. *Transpl. Immunol.* 2008 Nov; 20 (1–2): 43–47.
 7. Eason J.D., Cohen A.J., Nair S., Alcantera T., Loss G.E. Tolerance: is it worth the risk? *Transplantation*. 2005 May 15; 79 (9): 1157–1159.
 8. Girlanda R., Rela M., Williams R., O'Grady J.G., Heaton N.D. Long-term outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 May; 37 (4): 1708–1711.
 9. Onishchenko N.A., Artamonov S.D., Krashennikov M.E., Bashkina L.V., Nicolskay A.O. Individual stability of stereotypes of immune reacting and modern possibilities of their diagnostics at organ transplantation (immuno-physiological analysis of a problem). *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; 15 (2): 123–134 (in rus).
 10. Feng S., Ekong U.D., Lobritto S.J., Demetris A.J., Roberts J.P., Rosenthal P., Alonso E.M., Philogene M.C., Ikle D., Poole K.M., Bridges N.D., Turka L.A., Tchao N.K. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *JAMA*. 2012 Jan 18; 307 (3): 283–293.
 11. Demetris A.J., Lunz J.G. 3rd, Randhawa P., Wu T., Nalesnik M., Thomson A.W. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective. *Transpl. Int.* 2009 Jan; 22 (1): 120–141.
 12. Devlin J., Doherty D., Thomson L., Wong T., Donaldson P., Portmann B. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology*. 1998; 27: 926–933.
 13. Wong T., Nouri-Aria K.T., Devlin J., Portmann B., Williams R. Tolerance and latent cellular rejection in long-term liver transplant recipients. *Hepatology*. 1998 Aug; 28 (2): 443–449.
 14. Bingaman A.W., Farber D.L. Memory T cells in transplantation: generation, function, and potential role in rejection. *Am. J. Transplant.* 2004 Jun; 4 (6): 846–852.
 15. Welsh R.M., Selin L.K. No one is naive: the significance of heterologous T-cell immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002 Jun; 2 (6): 417–426.
 16. Strom T.B., Koulmanda M.J. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *Am. Soc. Nephrol.* 2009 Aug; 20 (8): 1677–1680.
 17. Keever-Taylor C.A., Browning M.B., Johnson B.D., Truitt R.L., Bredeson C.N., Behn B., Tsao A. Rapamycin enriches for CD4(+) CD25(+) CD27(+) Foxp3(+) regulatory T cells in ex vivo-expanded CD25-enriched products from healthy donors and patients with multiple sclerosis. *Cytotherapy*. 2007; 9 (2): 144–157.
 18. Coenen J.J., Coenen H.J., van Rijssen E., Hilbrands L.B., Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood*. 2006 Feb 1; 107 (3): 1018–1023.
 19. Chadha R., Heidt S., Jones N.D., Wood K.J. Th17: contributors to allograft rejection and a barrier to the induction of transplantation tolerance? *Transplantation*. 2011 May 15; 91 (9): 939–945.
 20. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 2011 Apr 1; 186 (7): 3808–3821.
 21. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003 Feb 14; 299 (5609): 1057–1061.
 22. Muller Y.D., Seebach J.D., Bühler L.H., Pascual M., Golshayan D. Transplantation tolerance: Clinical potential of regulatory T cells. *Self Nonself*. 2011 Jan; 2 (1): 26–34.
 23. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A. Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4+ CD25+ T cells. *Clin. Immunol.* 2005 Apr; 115 (1): 10–18.
 24. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1701–1711.
 25. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J., Zaunders J., Sasson S., Landay A., Solomon M., Selby W., Alexander S.I., Nanan R., Kelleher A., Fazekas de St Groth B. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 2006 Jul 10; 203 (7): 1693–1700.
 26. Sánchez-Fueyo A., Strom T.B. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011 Jan; 140 (1): 51–64.
 27. Codarri L., Vallotton L., Ciuffreda D., Venetz J.P., Garcia M., Hadaya K., Buhler L., Rotman S., Pascual M., Pantaleo G. Expansion and tissue infiltration of an allo-specific CD4+CD25+CD45RO+IL-7R α high cell population in solid organ transplant recipients. *J. Exp. Med.* 2007 Jul 9; 204 (7): 1533–1541.
 28. Vallotton L., Hadaya K., Venetz J.P., Buehler L.H., Ciuffreda D., Nseir G., Codarri L., Villard J., Pantaleo G., Pascual M. Monitoring of CD4+CD25highIL-7R α high activated T cells in kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Aug; 6 (8): 2025–2033.
 29. Schmidt-Lucke C., Aicher A., Romagnani P., Gareis B., Romagnani S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Specific recruitment of CD4+CD25++ regulatory T cells into the allograft in heart transplant recipients. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007 May; 292 (5): H2425–31.
 30. Chen J.F., Gao J., Zhang D., Wang Z.H., Zhu J.Y. CD4+Foxp3+ regulatory T cells converted by rapamycin from peripheral CD4+CD25(-) naive T cells display more potent regulatory ability in vitro. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2010 Apr 5; 123 (7): 924–928.

31. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 Apr 1; 136 (7): 2348–2357.
32. Burrell B.E., Bishop D.K. Th17 cells and transplant acceptance. *Transplantation.* 2010 Nov 15; 90 (9): 945–948.
33. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I., Lord G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007 Apr; 148 (1): 32–46.
34. Reiner S.L. Development in motion: helper T cells at work. *Cell.* 2007 Apr 6; 129 (1): 33–36.
35. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat. Rev. Immunol.* 2008 May; 8 (5): 337–348.
36. Wahl S.M., Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Schoeb T.R., Weaver C.T. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006 May 11; 441 (7090): 231–234.
37. Puel A., Döffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barcenas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachée-Chardin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P.D., Costigan C., McConnell V., Cant A.J., Abinun M., Polak M., Bougnères P.F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J.L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010 Feb 15; 207 (2): 291–297.
38. Ji Y., Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Jul; 59 (7): 979–987.
39. Acosta-Rodriguez E.V., Rivino L., Geginat J., Jarrossay D., Gattorno M., Lanzavecchia A., Sallusto F., Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat. Immunol.* 2007 Jun; 8 (6): 639–646.
40. Shah K., Lee W.W., Lee S.H., Kim S.H., Kang S.W., Craft J., Kang I. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* 2010; 12 (2): R53.
41. Heidt S., Segundo D.S., Chadha R., Wood K.J. The impact of Th17 cells on transplant rejection and the induction of tolerance. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010 Aug; 15 (4): 456–461.
42. Abadja F., Sarraj B., Ansari M.J. Significance of T helper 17 immunity in transplantation. *Curr. Opin Organ Transplant.* 2012 Feb; 17 (1): 8–14.
43. Miura M., El-Sawy T., Fairchild R.L. Neutrophils mediate parenchymal tissue necrosis and accelerate the rejection of complete major histocompatibility complex-disparate cardiac allografts in the absence of interferon-gamma. *Am. J. Pathol.* 2003 Feb; 162 (2): 509–519.
44. Yu X., Jiang Y., Lu L., Gong X., Sun X., Xuan Z. A crucial role of IL-17 and IFN- γ during acute rejection of peripheral nerve xenotransplantation in mice. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e34419.
45. Li T., Si Z., Qi H., He Z., Li Y. IL-17 in the early diagnosis of acute renal allograft rejection in mice. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011 Dec; 36 (12): 1147–1152.
46. Itoh S., Kimura N., Axtell R.C., Velotta J.B., Gong Y., Wang X., Kajiwaru N., Nambu A., Shimura E., Adachi H., Iwakura Y., Saito H., Okumura K., Sudo K., Steinman L., Robbins R.C., Nakae S., Fischbein M.P. Interleukin-17 accelerates allograft rejection by suppressing regulatory T cell expansion. *Circulation.* 2011 Sep 13; 124 (11): S187–196.
47. Yuan X., Paez-Cortez J., Schmitt-Knosalla I., D'Addio F., Mfarrej B., Donnarumma M., Habicht A., Clarkson M.R., Iacomini J., Glimcher L.H., Sayegh M.H., Ansari M.J. A novel role of CD4 Th17 cells in mediating cardiac allograft rejection and vasculopathy. *J. Exp. Med.* 2008 Dec 22; 205 (13): 3133–3144.
48. Xie X., Ye Y., Zhou L., Xie H., Jiang G., Feng X., He Y., Xie Q., Zheng S. Th17 promotes acute rejection following liver transplantation in rats. *J Zhejiang Univ-Sci B. Biomed & Biotechnol.* 2010; 11 (11): 819–827.
49. Fábrega E., López-Hoyos M., San Segundo D., Casafont F., Pons-Romero F. Changes in the serum levels of interleukin-17/interleukin-23 during acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 Jun; 15 (6): 629–633.
50. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R., Meyts I., Bullens D.M., Reynders V., Wuyts W.A., Van Raemdonck D.E., Dupont L.J., Verleden G.M. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008 Sep; 8 (9): 1911–1920.
51. Chung B.H., Oh H.J., Piao S.G., Sun I.O., Kang S.H., Choi S.R., Park H.S., Choi B.S., Choi Y.J., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Higher infiltration by Th17 cells compared with regulatory T cells is associated with severe acute T-cell-mediated graft rejection. *Exp. Mol. Med.* 2011 Nov 30; 43 (11): 630–637.
52. Awasthi A., Murugaiyan G., Kuchroo V.K. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J. Clin. Immunol.* 2008 Nov; 28 (6): 660–670.
53. Fan H., Li L.X., Han D.D., Kou J.T., Li P., He Q. Increase of peripheral Th17 lymphocytes during acute cellular rejection in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2012 Dec 15; 11 (6): 606–611.
54. Chung B.H., Kim K.W., Kim B.M., Piao S.G., Lim S.W., Choi B.S., Park C.W., Kim Y.S., Cho M.L., Yang C.W. Dysregulation of Th17 cells during the early post-transplant period in patients under calcineurin inhibitor based immunosuppression. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e42011.
55. Syrjälä S.O., Keränen M.A., Tuuminen R., Nykänen A.I., Tammi M., Krebs R., Lemström K.B. Increased Th17 rather than Th1 alloimmune response is associated with cardiac allograft vasculopathy after hypothermic preservation in the rat. *J. Heart. Lung Transplant.* 2010 Sep; 29 (9): 1047–1057.
56. Liu Z., Yuan X., Luo Y., He Y., Jiang Y., Chen Z.K., Sun E. Evaluating the effects of immunosuppressants on human immunity using cytokine profiles of whole blood. *Cytokine.* 2009 Feb; 45 (2): 141–147.
57. Abadja F., Videcoq C., Alamartine E., Berthouix F., Mariat C. Differential effect of cyclosporine and mycophen-

- lic acid on the human regulatory T cells and TH-17 cells balance. *Transplant. Proc.* 2009 Oct; 41 (8): 3367–3370.
58. Zhang C., Zhang J., Yang B., Wu C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2008 Jun; 42 (3): 345–352.
59. Haider A.S., Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Zaba L.C., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., Wittkowski K.M., Krueger J.G. Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J. Immunol.* 2008 Feb 1; 180 (3):1913–1920.
60. Abadja F., Atemkeng S., Alamartine E., Berthoux F., Marriat C. Impact of mycophenolic acid and tacrolimus on Th17-related immune response. *Transplantation.* 2011 Aug 27; 92 (4): 396–403.
61. Kopf H., de la Rosa G.M., Howard O.M., Chen X. Rapamycin inhibits differentiation of Th17 cells and promotes generation of FoxP3+ T regulatory cells. *Int. Immunopharmacol.* 2007 Dec 15; 7 (13): 1819–1824.
62. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Filì L., Ferri S., Frosali F., Giudizi F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.* 2007 Aug 6; 204 (8): 1849–1861.
63. Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Huter E.N., Davidson T.S., Glass D., Ward J.M., Shevach E.M. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1908–1916.
64. Benghiat F.S., Craciun L., De Wilde V., Dernies T., Kubjak C., Lhomme F., Goldman M., Le Moine A. IL-17 production elicited by allo-major histocompatibility complex class II recognition depends on CD25posCD4pos T cells. *Transplantation.* 2008 Apr 15; 85 (7): 943–949.
65. Van Y.H., Lee W.H., Ortiz S., Lee M.H., Qin H.J., Liu C.P. All-trans retinoic acid inhibits type 1 diabetes by T regulatory (Treg)-dependent suppression of interferon-gamma-producing T-cells without affecting Th17 cells. *Diabetes.* 2009 Jan; 58 (1): 146–155.
66. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C., Xiang Z., Fain S.B., Jankowska-Gan E., Seroogy C.M., Burlingham W.J., Wilkes D.S., Brand D.D., Torrealba J., Love R.B. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation.* 2009 Dec 27; 88 (12): 1341–1348.
67. Huter E.N., Stummvoll G.H., DiPaolo R.J., Glass D.D., Shevach E.M. Cutting edge: antigen-specific TGF beta-induced regulatory T cells suppress Th17-mediated autoimmune disease. *J. Immunol.* 2008 Dec 15; 181 (12): 8209–8213.
68. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature.* 2008 May 8; 453 (7192): 236–240.
69. Afzali B., Mitchell P., Lechler R.I., John S., Lombardi G. Translational mini-review series on Th17 cells: induction of interleukin-17 production by regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2010 Feb; 159 (2): 120–130.
70. Lundgren A., Strömberg E., Sjöling A., Lindholm C., Enarsson K., Edebo A., Johnsson E., Suri-Payer E., Larsson P., Rudin A., Svennerholm A.M., Lundin B.S. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25high regulatory T cells in Helicobacter pylori-infected patients. *Infect. Immun.* 2005 Jan; 73 (1): 523–531.
71. Vokaer B., Van Rompaey N., Lemaître P.H., Lhomme F., Kubjak C., Benghiat F.S., Iwakura Y., Petein M., Field K.A., Goldman M., Le Moine A., Charbonnier L.M. Critical role of regulatory T cells in Th17-mediated minor antigen-disparate rejection. *J. Immunol.* 2010 Sep 15; 185 (6): 3417–3425.

МЕХАНИЗМЫ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕТОДЫ БИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ОБХОДА СЕРДЦА

Иткин Г.П.¹, Попцов В.Н.²

¹ Лаборатория биотехнических систем (зав. – д. б. н., проф. Г.П. Иткин) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Отдел анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (зав. – проф. В.Н. Попцов) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

В статье приведен обзор литературы, посвященный проблемам механической поддержки кровообращения с помощью левожелудочкового обхода в условиях тотальной сердечной недостаточности. Дисфункция правого желудочка во многом определяет высокую летальность при левожелудочковом обходе. Одним из эффективных методов решения данной проблемы является применение устройств для правожелудочкового обхода. Рассмотрены основные физиологические механизмы взаимодействия правого и левого желудочков сердца, влияющие на функцию правых отделов сердца. Показана необходимость оценки функции правого желудочка до принятия решения о механической поддержке кровообращения. Приведены примеры определения предикторов развития правожелудочковой недостаточности. Рассмотрены основные методы и устройства бивентрикулярной поддержки кровообращения.

Ключевые слова: механическая поддержка кровообращения, предикторы правожелудочковой недостаточности, левожелудочковый обход, правожелудочковый обход, бивентрикулярная поддержка кровообращения, трансплантация сердца.

MECHANISMS OF RIGHT VENTRICULAR FAILURE AND BIVENTRICULAR MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

Itkin G.P.¹, Poptsov V.N.²

¹ Biotechnical systems laboratory (Head – doct. of biol. sci., prof. G.P. Itkin) of Academician V.I. Schumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of anesthesiology and intensive therapy (Head – prof. V.N. Poptsov) of Academician V.I. Schumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

The paper presents a review of the problems of mechanical circulatory support with left ventricular bypass in total cardiac failure. Dysfunction of right ventricular defines the high mortality on left ventricular device. One of the effective methods for solving this problem is the use of right ventricular assisted devices. There are considered of the basic physiological mechanisms of interaction between the right and left ventricles of the heart, affecting on the function of the right heart. Shows the need to assess right ventricular function before deciding on mechanical circulatory support. Provides examples of the estimation the predictors of the right ventricular failure. The basic methods and devices of biventricular circulatory support were considered.

Key words: mechanical support circulation, predictors of right ventricular failure, the left ventricular devices, the right ventricular assisted device, biventricular mechanical circulatory support, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца является одним из радикальных методов лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью. Однако из-за дефицита донорских органов многие потенциальные реципиенты умирают, не дождавшись пересадки сердца. Поэтому возможность увеличения периода ожидания донорского сердца становится для таких пациентов единственной возможностью продлить им жизнь.

В последнее десятилетие методы механической поддержки кровообращения (МПК) стали альтернативным решением проблемы, которые дополняются также возможностью продления жизни пациентам, которым по ряду причин отказано в трансплантации сердца за счет имплантации системы МПК на постоянной основе (distination therapy). Еще одним перспективным направлением является постановка систем МПК с последующим отключением при восстановлении сократительной способности собственного миокарда (bridge to recovery).

Результаты клинического применения устройств левожелудочкового обхода (ЛЖО) в последние годы значительно улучшились с применением насосов постоянного потока (центробежных и осевых). Выживаемость пациентов с ЛЖО постоянного потока составляет в среднем 85% в первый год после имплантации и 78% на второй год. Для систем с использованием пульсирующих насосов аналогичные показатели составляют 60 и 40% соответственно [1].

Довольно оптимистичная картина лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, тем не менее, омрачается достаточно плохим прогнозом применения ЛЖО у пациентов с сопутствующей правожелудочковой недостаточностью (ПЖН).

Клиническая практика показала, что от 20 до 40% пациентов с ЛЖО манифестируют ПЖН [2–7], что может значительно влиять на успешность применения данного метода и требует как более глубокого процесса отбора пациентов для ЛЖО, так и применения методов бивентрикулярного обхода (БВО).

Процессы развития ПЖН можно лучше понять, рассматривая взаимодействие камер сердца в условиях ЛЖО [4].

Физиология взаимодействия ПЖ и ЛЖ в условиях работы ЛЖО

С точки зрения механики кровообращения левые и правые камеры сердца имеют анатомическую связь через межжелудочковую перегородку. В условиях ЛЖО увеличение венозного возврата может влиять на функцию ПЖ за счет увеличения преднагрузки. Если венозный возврат увеличивается, то это может дополнительно влиять на процесс ПЖН, при этом выброс ПЖ уменьшится, уменьшая наполнение насоса ЛЖО и соответственно уменьшая минутный объем кровообращения (МОК). Кроме того, при работе ЛЖО наблюдается увеличение диастолического объема ПЖ (за счет смещения межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ) (рис. 1). Согласно закону Лапласа, для развития заданного давления P в желудочке увеличение радиуса R приводит к увеличению напряжения S в стенке желудочка [8]:

$$S = P \times h / R,$$

где h – толщина стенки.

Таким образом, можно прогнозировать, что увеличение диастолического объема ПЖ в результате смещения межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ увеличивает напряжение в ней и способствует еще большему развитию ПЖН, особенно у пациентов с «фиксированной» гипертензией малого круга.

В клинических исследованиях влияния ЛЖО на размеры ПЖ показано, что у пациентов с исходно высокими значениями диастолических размеров ПЖ разгрузка ЛЖ незначительно влияет на этот параметр [9]. И именно в данной группе пациентов ПЖН требовала подключения ПЖО (4 пациента из 13). Данный вывод был бы более информативным, если бы объем клинических исследований был более значительным.

Иткин Георгий Пинкусович – д. б. н., профессор, зав. лабораторией биотехнических систем ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., заместитель директора по реализации высокотехнологических программ, зав. отделом реанимации и интенсивной терапии того же центра.

Для корреспонденции: Иткин Георгий Пинкусович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

Телефон 8(499)190-60-34; сот. 8-916-129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru

Itkin Georgy Pincusovich – doc. of biol. sci, professor, head of Biotechnical systems laboratory of Academician V.I. Schumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Poptsov Vitaly Nikolaevich* – doc. of med. sci., professor, deputy director for high technology programs implementation, head of Department of anesthesiology and intensive therapy at the same center.

For correspondence: Itkin Georgy Pincusovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Tel. 8 (499) 190-60-34; mob.+7-916-129-78-33. E-mail: georgeitkin@mail.ru

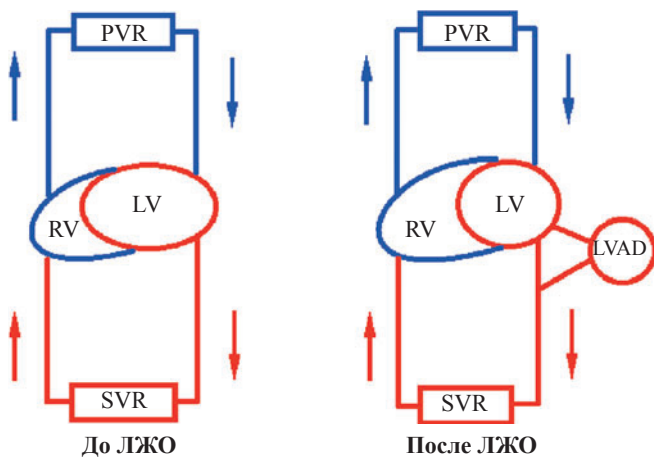


Рис. 1. Диастолические объемы ПЖ и ЛЖ до и после включения насоса ЛЖО [4]

Дополнительным фактором влияния ЛЖО на процесс сокращения ПЖ является то, что уменьшение преднагрузки на ЛЖ уменьшает, согласно закону Франка–Старлинга, сократимость межжелудочковой перегородки, которая вносит значительный вклад в процесс сократимости ПЖ по сравнению с сокращением свободной стенки ПЖ [10].

С другой стороны, при ЛЖО уменьшается постнагрузка на ПЖ, так как уменьшение давления в левом предсердии Рл.пр. ретроградно передается на давление в легочной артерии Рл.а. Но если Рл.а. исходно достаточно высокое, в частности, при фиксированной легочной гипертензии, то постнагрузка на ПЖ может даже увеличиться за счет перекачки больших объемов крови.

Следует также принять во внимание, что в условиях работы ЛЖО повышается артериальное давление, что способствует увеличению коронарного кровотока и улучшению метаболизма миокарда.

Таким образом, приведенный многофакторный анализ показывает достаточно сложную картину взаимодействия ПЖ и ЛЖ в условиях ЛЖО.

Как показали клинические исследования W. Mandarino с соавт. [5], функция ПЖ во многом является определяющей при заполнении насоса ЛЖО; отсутствие зависимости заполнения ЛЖ от работы ПЖО может служить одним из критериев для принятия решения об отключении ПЖО.

ПЖН приводит к двум основным проблемам: снижению выброса ПЖ и повышению центрального венозного давления (ЦВД). Последнее сопровождается нарушениями органного кровообращения печени, почек и абдоминальных органов. В конечном итоге это приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) и более чем повышению летальности пациентов после имплантации ЛЖО [14–15]. Как правило, такие пациенты требуют продолжительной инотропной или механической поддержки с помощью ПЖО [11–13].

Поэтому успешное прогнозирование ПЖН в дооперационный период могло бы частично решить данную проблему. Однако, как уже указывалось выше, причины развития ПЖН являются многофакторными и во многих случаях признаки ПЖН становятся клинически очевидными только после постановки ЛЖО [16–19].

Хотя медикаментозная терапия, которая включает в себя дилататоры легочного круга кровообращения, инотропные агенты, на ранней стадии ПЖН способствует нормализации системного кровообращения, тем не менее у ряда пациентов данная терапия не изменяет общего патогенного фактора, и они нуждаются в применении ПЖО [20].

Предикторы правожелудочковой недостаточности

Несмотря на относительно высокий процент пациентов, у которых во время установки ЛЖО проявляется ПЖН, имеется относительно мало исследований, которые посвящены определению предикторов развития данной патологии. При этом среди авторов нет единого мнения по данному вопросу.

Плохой прогноз связан с относительно высоким ЦВД, которое в сочетании с низким артериальным давлением приводит к дефициту кровоснабжения жизненно важных органов, что в конечном итоге приводит к снижению производительности насоса ЛЖО и ПОН [15, 18, 19, 22–25].

Основными признанными причинами ПЖН являются: ремоделирование желудочков, изменения в преднагрузке (диастолическое наполнение ПЖ), уменьшение сократимости (инотропии), увеличение постнагрузки, которые могут быть результатом ЛЖН, и вторично это может привести к ишемии ПЖ, кардиогенному шоку, легочной гипертензии, острой дыхательной недостаточности [26].

В общей сложности были выявлены по крайней мере 25 различных показателей дисфункция ПЖ после постановки ЛЖО, однако лишь некоторые из них получили признание большинства исследователей.

Одним из наиболее важных показателей ПЖН является индекс ударной работы ПЖ (ИУРПЖ), который отражает сократимость ПЖ и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИУРПЖ} = (\text{ср.Рла} - \text{ср.Рпр.пр.}) \times \text{ИУО},$$

где ср.Рла – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.); ср.Рпр.пр. – среднее давление в правом предсердии (мм рт. ст.); ИУО – индекс ударного объема (мл/м²), рассчитываемый, как СИ (сердечный индекс) / ЧСС (частота сердечных сокращений).

По мнению авторов, значение данного индекса менее 300 мм рт. ст. · мл/м² является предикто-

ром ПЖН и необходимости применения ПЖО [23, 24, 27].

Сочетание высокого Рпр.пр. и низкого Рла может указывать на ослабленную систолическую функцию ПЖ [13].

У пациентов с терминальной стадией СН часто наблюдается повышенное сопротивление легочного круга кровообращения, которое можно рассчитать из уравнения:

$$\text{Рла} = (\text{ср.Рла} - \text{Рл.к.}) / \text{МО (ед. Вуда)},$$

где ср.Рла. – среднее давление в легочной артерии (мм рт. ст.); Рл.к. – давление заклинивания легочного капилляра (мм рт. ст.); МО – минутный объем кровообращения (л/мин).

При этом постановка ЛЖО может нормализовать Рла, но степень нормализации зависит от «реверсивности» Рла [28], которую можно оценить введением легочных дилататоров (NO₂ или простагландинов). При этом, если Рла больше 5 ед. Вуда и не реверсируется с введением дилататорной терапии, то сопротивление малого круга рассматривается как «фиксированное» и связано с повышенным риском развития ПЖН [29, 30].

Более простым методом оценки Рла без необходимости измерения МО является измерение транспульмонарного градиента (ТПГ), как разницы среднего давления легочной артерии (ср.Рла) и давления заклинивания легочной артерии (Рзла). При этом значение ТПГ больше 16 мм рт. ст. указывает на высокое значение Рла и может служить одним из предикторов ПЖН после постановки ЛЖО [29, 30].

При эхокардиографическом исследовании пациентов увеличение диастолического объема ПЖ часто определялось как фактор неадекватного наполнения насоса ЛЖО [31].

Одновременно с оценкой отдельных показателей системы кровообращения с точки зрения предикторов ПЖН ряд работ посвящен комплексной оценке факторов риска (ФР) ПЖН на основе более полной исходной информации.

В частности, J.R. Fitzpatrick III с соавт. [31] на основании клинических, гемодинамических и лабораторных данных предложили оценивать предоперационный статус пациентов, планируемых на имплантацию ЛЖО. При этом предоперационная дисфункция ПЖ определялась по степени ПЖН как: отсутствие, умеренная, средняя и тяжелая ПНЖ.

Предикторами ПЖН были приняты следующие показатели: СИ ≤ 2,2 л/мин/м²; ИУРПЖ ≤ 0,25 мм рт. ст. · мл/м², тяжелая дисфункция ПЖ, креатинин ≥ 1,9 мг%, предшествующая кардиохирургия и сист. Рао ≤ 96 мм рт. ст.

Затем каждому из шести независимых показателей присваивался средний взвешенный коэффициент, на основании которых рассчитывался ФР ПЖН:

$$\text{ФР} = 18 \times (\text{СИ}) + 18 \times (\text{ИУРПЖ}) + 17 \times (\text{креатинин}) + 16 \times (\text{предшествующая кардиохирургия}) + 16 \times (\text{дисфункция ПЖ}) + 13 \times (\text{сист.Рао}).$$

В частности, максимальный ФР был принят равным 98. И прогнозировалось, что у пациентов с ФР ≤ 50 постановка ЛЖО будет достаточно успешной, а при ФР ≥ 50 необходимо планировать бивентрикулярный обход.

Дальнейший анализ пациентов с ФР ≤ 30 показал 96% успешный ЛЖО (50 из 52 пациентов), а при ФР ≥ 65 требовался бивентрикулярный обход 89% пациентам (34 из 38 пациентов).

В базе данных рассматривали 266 пациентов, планируемых на имплантацию ЛЖО. При этом 99 пациентам (37%) был поставлен ПЖО.

Предоперационные факторы риска для ПЖН при имплантации ЛЖО даны в работах [14, 18, 25, 34].

Matthews J.C. с соавт. [35] на основании проспективных данных 198 пациентов, которым был имплантирован ЛЖО, выделили 4 параметра в качестве независимых предикторов ПЖН, которым были присвоены баллы:

- потребность в вазопрессорах – 4;
- креатинин ≥ 2,3 мг% (или заместительная почечная терапия) – 3;
- билирубин ≥ 2,0 мг% – 2,5;
- AST ≥ 80 – 2.

Затем данные баллы суммировались, и пациенты были сгруппированы в зависимости от значения ФР ПНЖ (табл. 1).

Таблица 1

ФР ПЖН	Кол-во пациентов (n)	ПЖН (n)	Отсутствие ПЖН (n)
≤3	142	29	113
4,0–5,0	25	15	10
≥5	30	24	6

Авторы провели также оценку 180-дневной летальности пациентов в зависимости от ФР ПЖН (рис. 2).

В более поздней работе Drakos S.G. с соавт. [36], основанной на анализе проспективных данных 175 пациентов, которым был имплантирован ЛЖО для двухэтапной трансплантации (58%) и на постоянной основе (42%), использовали 8 параметров, которым были присвоены следующие баллы:

- подключение ЛЖО на постоянной основе – 3,5;
- использование ВАКП – 4;
- Рла ≤ 1,7 ед. Вуда – 1, 1,8–2,7 ед. Вуда – 2, 2,8–4,2 ед. Вуда – 3, ≥4,3 ед. Вуда – 4;
- инотропная зависимость – 2,5;
- применение ингибиторов ангиотензина или ангиотензин II:

блокаторы рецепторов АПО – 2,5;
 бета-блокаторы – 2.

Данные результаты суммировались и определялся ФР ПЖН:

- ≤5 – умеренный;
- 5,5–8,0 – средний;
- 8,5–12 – средне-высокий;
- >12 – высокий.

На рис. 3 приведена выживаемость пациентов в зависимости от оценки ФР ПЖН.

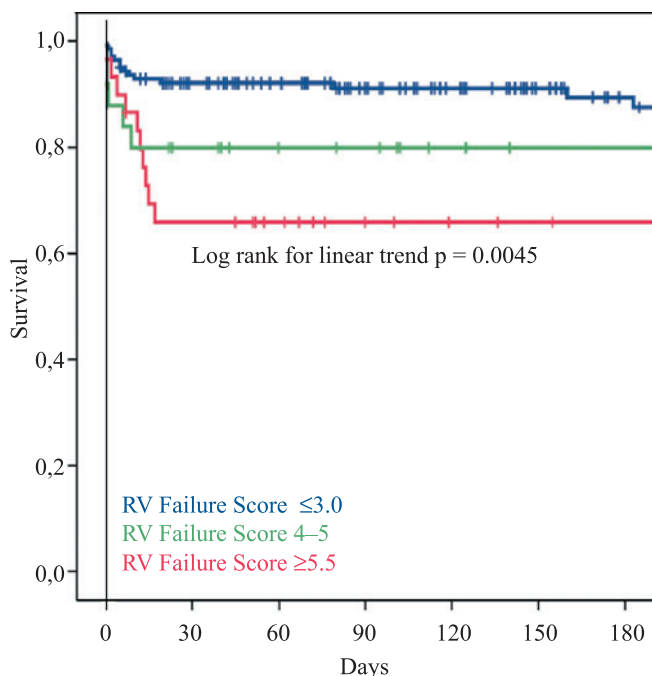


Рис. 2. Выживаемость пациентов в зависимости от ФР ПЖН [35]

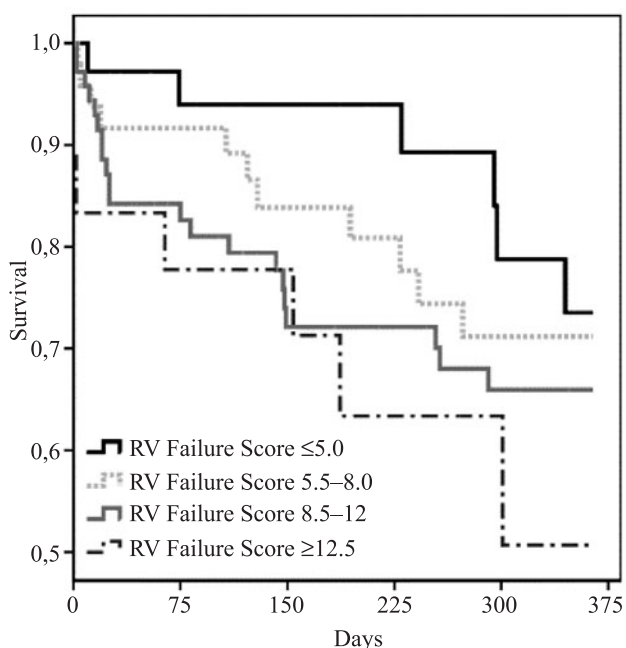


Рис. 3. Выживаемость пациентов в зависимости от оценки ФР ПЖН после имплантации ЛЖО [36]

Таким образом, развитие ПЖН в раннем пост-операционном периоде после имплантации ЛЖО остается основной причиной осложнений и смертности. Для принятия решения о ПЖО необходимо произвести оценку ФР ПЖН до имплантации ЛЖО. И при выявлении ПЖН лучший результат наблюдался при раннем применении ПЖО или одновременно с ЛЖО.

Раннее применение ПЖО обеспечивает снижение ЦВД, улучшение перфузии жизненно важных органов и потенциально реверсирует ПОН [21]. Задержка применения ПЖО после имплантации ЛЖО приводит к повышенным рискам увеличения летальности пациентов [22, 23].

Восстановление ПЖ после ПЖО

В работе Saito с соавт. [38] показано, что раннее применение временного ПЖО улучшает функцию ПЖ. При этом сокращается длительность применения ПЖО.

Признаки восстановления функции ПЖ включают в себя: увеличение амплитуды Рла, уменьшение инотропной поддержки, снижение ЦВД и улучшение систолической функции ПЖ.

Klotz S. с соавт. показали, что ПЖО способствует обратному ремоделированию ПЖ и оптимальный выбор пациента для ЛЖО во многом зависит от способности предсказать, какие пациенты будут толерантны к изолированной ЛЖН [39].

Tsukui с соавт. [34] продемонстрировали, что плановая постановка БВО при бивентрикулярной сердечной недостаточности улучшает статистику выживаемости данных пациентов до трансплантации.

Методы бивентрикулярной поддержки

Линейка устройств, которые могут быть использованы для обеспечения бивентрикулярной поддержки кровообращения, включает в себя:

- 1) имплантируемый ЛЖО + экстракорпоральный ПЖО;
- 2) искусственное сердце;
- 3) и в последние годы – имплантируемые системы ЛЖО и ПЖО.

Наибольшее распространение получили системы экстракорпорального ПЖО. Это связано с тем, что такие системы обеспечивают необходимую длительность поддержки системного кровообращения до второго этапа – трансплантации сердца, способствуют восстановлению ПЖ, а также связано с относительно простым удалением системы.

Проблемы имплантируемых систем ПЖО связаны прежде всего с трудностями имплантации этих систем из-за ограниченных размеров грудной клетки. Однако с внедрением в последние годы новых

миниатюрных имплантируемых насосов, и в частности центробежных насосов HeartWare HVAD [40], CoreAide [41], применение этих насосов, также как и имплантация искусственного сердца, позволяет увеличить период ожидания донорского сердца и улучшает качество жизни этих пациентов.

Среди экстракорпоральных систем в настоящее время наиболее широко используется система CentriMag (Levitronix LLC) – центробежный насос с магнитным подвесом, – которая обеспечивает поддержку кровообращения до 30 суток [42]. Данный насос может подключаться стандартной канюлей к правому предсердию и легочной артерии и легко удаляться при восстановлении ПЖ.

В недавней работе А. Khani-Nanjani с соавт. [43], где в качестве насоса для ЛЖО использовался имплантируемый осевой насос Heart Mate II, для ПЖО применяли центробежный насос Rotaflow (MAQUET GmbH & Co.), входящий в систему ЭКМО. Средняя длительность ПЖО составляла 8 (8–18) дней, и авторы отмечают возможность использования данного насоса вне клиники из-за небольших габаритов как самого насоса, так и блока управления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в применении левожелудочкового обхода сердца, связанный с применением новых миниатюрных имплантируемых насосов как этапа двухэтапной трансплантации сердца и в последние годы значительное использование этих насосов на постоянной основе для пациентов, которым отказано по ряду причин в трансплантации сердца, основным сдерживающим фактором является относительно высокая летальность пациентов при сопутствующей недостаточности правого желудочка сердца.

Для решения данной проблемы необходимо до принятия решения о левожелудочковом обходе провести тщательный анализ функции правого желудочка сердца и при необходимости применять бивентрикулярный обход сердца с последующим отключением правожелудочкового обхода по мере восстановления правого желудочка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kirklin J.K., Naftel D.C., Kormos R.L., Stevenson L.W., Pagani F.D., Miller M.A., Baldwin J.T., Young J.B. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 117–126.
2. Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1522–1533.
3. Van Meter C.H. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (1): 220–222.
4. Pavie A., Leger P. Physiology of univentricular versus biventricular support. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 347–349.
5. Mandarino W.A., Winowich S., Gorcsan III J., Gasior T.A., Pham M., Griffith B.P., Kormos R.L. Right ventricular performance and left ventricular assist device filling. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 1044–1049.
6. Farrar D.J., Compton P.G., Hershon J.J., Hill J.D. Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation.* 1985; 72: 1279–1285.
7. Kucuker S.A., Stetson S.J., Becker K.A., Akgül A., Loebe M., Lafuente J.A., Noon G.P., Koerner M.M., Entman M.L., Torre-Amione G. Evidence of improved right ventricular structure after LVAD support in patients with end-stage cardiomyopathy. *J. Heart Lung Transplant.* 2004; 23 (1): 28–35.
8. Kappo K., Педлу Т., Шротер Р., Суд В. Механика кровообращения. Москва: Мир, 1981 (Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. The mechanics of the circulation. Oxford. Oxford University Press, New York Toronto 1978).
9. Mandarino W.A., Morita S., Kormos R.L., Kawai A., Denneault L.G., Gasior T.A., Losken B., Griffith B.P. Quantitation of right ventricular shape change after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J.* 1992; 38: M228–M231.
10. Feneley M.P., Cavaghan T.P., Baron D.W., Roy P.R., Morgan J.J. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in human heart. *Circulation.* 1985; 71: 473–480.
11. Furukawa K., Motomura T., Nosé Y. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: the need for an implantable right ventricular assist device. *Artif. Organs.* 2005; 29: 369–377.
12. Reesink K., Dekker A., van der Nagel T., Blom H., Soemers C., Geskes G., Maessen J., van der Veen E. Physiologicinsensitive left ventricular assist predisposes right-sided circulatory failure: a pilot simulation and validation study. *Artif. Organs.* 2004; 28 (10): 933–939.
13. Dang N.C., Topkara V.K., Mercado M., Kay J., Krueger K.H., Aboodi M.S., Oz M.C., Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 1–6.
14. Santambrogio L., Bianchi T., Fuardo M., Gazzoli Veronesi R., Braschi A., Maurelli M. Physiologicinsensitive left ventricular assist predisposes right-sided circulatory failure: a pilot simulation and validation study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5 (4): 379–382.
15. Potapov E.V., Loforte A., Weng Y., Jurmann M., Pasic M., Drews T., Loebe M., Hennig E., Krabatsch T., Koster A., Lehmkühl H.B., Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J. Card. Surg.* 2008; 23 (3): 185–194.

16. Deng M.C., Edwards L., Hertz M.I., Rowe A.W., Keck B.M., Kormos R., Naftel D.C., Kirklin J.K., Taylor D.O. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report–2005. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (9): 1182–1187.
17. Morgan J.A., John R., Lee B.J., Oz M.C., Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality? *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 859–863.
18. Kavarana M.N., Pessin-Minsley M.S., Urtecho J., Catanesi K.A., Flannery M., Oz M.C., Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73: 745–750.
19. Kormos R.L., Gasior T.A., Kawai A., Pham S.M., Murali S., Hattler B.G., Griffith B.P. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111 (4): 773–783.
20. Dang, N.C., Mercado M.L., Kay J., Topkara V.K., Krueger K.H., Aboodi M.S., Martens T.P., George I., Cheema F.H., Oz M.C., Naka Y. Right heart failure following left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* Abstracts 2005; 24: s147.
21. Lahm T., McCaslin C.A., Wozniak T.C., Ghumman W., Fadl Y.Y., Obeidat O.S., Schwab K., Meldrum D.R. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (18): 1435–1446.
22. Santambrogio L., Bianchi T., Fuardo M, Gazzoli F, Veronesi R., Braschi A., Maurelli M. Right ventricular failure after left ventricular assist device insertion: preoperative risk factors. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 379–382.
23. Ochiai Y., McCarthy P.M., Smedira N.G., Banbury M.K., Navia J.L., Feng J., Hsu A.P., Yeager M.L., Buda T., Hoercher K.J., Howard M.W., Takagaki M., Doi K., Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): 198–202.
24. Fukamachi K., McCarthy P.M., Smedira N.G., Varog R.L., Starling R.C., Young J.B. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68 (6): 2181–2184.
25. Farrar D.J., Hill J.D., Pennington D.G., McBride L.R., Holman W.L., Kormos R.L., Esmore D., Gray L.A., Seifert P.E., Schoettle G.P., Moore C.H., Hendry P.J., Bhayana J.N. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the Thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (1): 202–209.
26. Chen J.M., Levin H.R., Rose E.A., Addonizio L.J., Landry D.W., Sistino J.J., Michler R.E., Oz M.C. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 305–310.
27. Schenk S., McCarthy P.M., Feng J., Hoercher K.J., Starling R.C., Young J.B., Zhou L., Navia J.L., Blackstone E.H., Fukamachi K. Right ventricular stroke work index (RVSWI) predicts duration of inotropic support after left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004: S108.
28. McCarthy P.M., Smedira N.G. Implantable LVAD insertion in patients with previous heart surgery. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19 (1): S95–S100.
29. Ramakrishna H. Recent advances in pulmonary hypertension therapy. *Recent Pat Cardiovasc. Drug Discov.* 2008; 3: 28–36.
30. Kirklin J.K., Young J.B., McGiffin D.C. Recipient evaluation and selection, in Heart Transplantation. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2002: 210–211.
31. Potapov E.V., Stepanenko A., Dandel M., Kukucka M., Lehmkuhl H., Weng Y., Hennig F., Krabatsch T., Hetzer R. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle are predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (12): 1275–1281.
32. Fitzpatrick III J.R., Frederick J.R., Hsu V.M., Kozin E.D., O'Hara M.L., Howell E., Dougherty D., McCormick R.C., Laporte C.A., Cohen J.E., Southerland K.W., Howard J.L., Jessup M.L., Morris R.J., Acker M.A., Woo Y.J. Risk Score Derived from Pre-operative Data Analysis Predicts the Need for Biventricular Mechanical Circulatory Support. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1286–1292.
33. Magliato K.E., Kleisli T., Soukiasian H.J., Tabrizi R., Coleman B., Hickey A., Czer L.S., Blanche C., Cheng W., Fontana G.P., Kass R.M., Raissi S.S., Trento A. Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. *ASAIO J.* 2003; 49 (4): 475–479.
34. Tsukui H., Teuteberg J.J., Murali S., McNamara D.M., Buchanan J.R., Winowich S., Stanford E., Mathier M.A., Cadaret L.M., Kormos R.L. Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation.* 2005; 112 (1): 165–172.
35. Matthews J.C., Koelling T.M., Pagani F.D., Aaronson K.D. The right ventricular failure risk score a preoperative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2163–2172.
36. Drakos S.G., Janicki L., Horne B.D., Kfoury A.G., Reid B.B., Clayson S., Horton K., Haddad F., Li D.Y., Renlund D.G., Fisher P.W. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (7): 1030–1035.
37. Loforte A., Stepanenko A., Potapov E.V., Musumeci F., Dranishnikov N., Schweiger M., Montalto A., Pasic M., Weng Y., Dandel M., Siniawski H., Kukucka M., Krabatsch T., Hetzer R. Temporary Right Ventricular Mechanical Support in High-Risk Left Ventricular Assist Device Recipients Versus Permanent Biventricular or

- Total Artificial Heart Support. *Artificial Organs*. 2013, 37 (6): 523–530.
38. Saito S., Sakaguchi T., Miyagawa S., Nishi H., Yoshikawa Y., Fukushima S., Daimon T., Sawa Y. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 858–864.
 39. Klotz S., Naka Y., Oz M.C., Burkhoff D. Biventricular assist device – induced right ventricular reverse structural and functional remodeling. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1195–2201.
 40. Krabatsch T., Stepanenko A., Schweiger M., Kukucka M., Ewert P., Hetzer R., Potapov E. Alternative Technique for Implantation of Biventricular Support with HeartWare Implantable Continuous Flow Pump. *ASAIO J*. 2011; 57: 333–335.
 41. Saed D., Oonaki Y., Akiyama M., Horai T., Catanese J., Fumoto H., Dessoffy R., Massiello A.L., Horvath D.J., Zhou Q., Chen J., Benefit S., Golding L.A.R., Fukumachi K. Acute *in vivo* Evaluation of an Implantable Continuous Flow Biventricular Assist System. *ASAIO J*. 2008; 54: 20–24.
 42. Po-Lin Hsu P-L., Parke J., Egger C., Autschbach R., Schmitz-Rode T., Steinseifer U. Mechanical Circulatory Support for Right Heart Failure: Current Technology and Future Outlook. *Artificial Organs*. 2012, 36 (4): 332–347.
 43. Khani-Hanjani A., Loor G., Chamogeorgakis T., Shafii A., Mountis M., Hanna M., Soltesz E., Gonzalez-Stainski G.V. Case Series Using the ROTAFLOW System as a Temporary Right Ventricular Assist Device after HeartMate II Implantation. *ASAIO J*. 2013; 59: 456–460.
- REFERENCES**
1. Kirklin J.K., Naftel D.C., Kormos R.L., Stevenson L.W., Pagani F.D., Miller M.A., Baldwin J.T., Young J.B. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 117–126.
 2. Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. *N. Engl. J. Med*. 1998; 339: 1522–1533.
 3. Van Meter C.H. Right heart failure: best treated by avoidance. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 71 (1): 220–222.
 4. Pavia A., Leger P. Physiology of univentricular versus biventricular support. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 61: 347–349.
 5. Mandarino W.A., Winowich S., Gorcsan III J., Gasior T.A., Pham M., Griffith B.P., Kormos R.L. Right ventricular performance and left ventricular assist device filling. *Ann. Thorac. Surg*. 1997; 63: 1044–1049.
 6. Farrar D.J., Compton P.G., Hershon J.J., Hill J.D. Right ventricular function in an operating room model of mechanical left ventricular assistance and its effects in patients with depressed left ventricular function. *Circulation*. 1985; 72: 1279–1285.
 7. Kucuker S.A., Stetson S.J., Becker K.A., Akgül A., Loebe M., Lafuente J.A., Noon G.P., Koerner M.M., Entman M.L., Torre-Amione G. Evidence of improved right ventricular structure after LVAD support in patients with end-stage cardiomyopathy. *J. Heart Lung Transplant*. 2004; 23 (1): 28–35.
 8. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., Seed W.A. The mechanics of the circulation. Oxford. Oxford University Press, New York Toronto 1978 (in rus).
 9. Mandarino W.A., Morita S., Kormos R.L., Kawai A., De-neault L.G., Gasior T.A., Losken B., Griffith B.P. Quantitation of right ventricular shape change after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J*. 1992; 38: M228–M231.
 10. Feneley M.P., Cavaghan T.P., Baron D.W., Roy P.R., Morgan J.J. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in human heart. *Circulation*. 1985; 71: 473–480.
 11. Furukawa K., Motomura T., Nosé Y. Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: the need for an implantable right ventricular assist device. *Artif. Organs*. 2005; 29: 369–377.
 12. Reesink K., Dekker A., van der Nagel T., Blom H., Somers C., Geskes G., Maessen J., van der Veen E. Physiologicinsensitive left ventricular assist predisposes right-sided circulatory failure: a pilot simulation and validation study. *Artif. Organs*. 2004; 28 (10): 933–939.
 13. Dang N.C., Topkara V.K., Mercado M., Kay J., Kruger K.H., Aboodi M.S., Oz M.C., Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J. Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 1–6.
 14. Santambrogio L., Bianchi T., Fuardo M., Gazzoli Veronesi R., Braschi A., Maurelli M. Physiologicinsensitive left ventricular assist predisposes right-sided circulatory failure: a pilot simulation and validation study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2006; 5 (4): 379–382.
 15. Potapov E.V., Loforte A., Weng Y., Jurmann M., Pasic M., Drews T., Loebe M., Hennig E., Krabatsch T., Koster A., Lehmkühl H.B., Hetzer R. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J. Card. Surg*. 2008; 23 (3): 185–194.
 16. Deng M.C., Edwards L., Hertz M.I., Rowe A.W., Keck B.M., Kormos R., Naftel D.C., Kirklin J.K., Taylor D.O. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report–2005. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (9): 1182–1187.
 17. Morgan J.A., John R., Lee B.J., Oz M.C., Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality? *Ann. Thorac. Surg*. 2004; 77: 859–863.
 18. Kavarana M.N., Pessin-Minsley M.S., Urtecho J., Catanese K.A., Flannery M., Oz M.C., Naka Y. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann. Thorac. Surg*. 2002; 73: 745–750.
 19. Kormos R.L., Gasior T.A., Kawai A., Pham S.M., Murali S., Hattler B.G., Griffith B.P. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular sup-

- port. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 111 (4): 773–783.
20. Dang, N.C., Mercado M.L., Kay J., Topkara V.K., Kruger K.H., Aboodi M.S., Martens T.P., George J., Cheema F.H., Oz M.C., Naka Y. Right heart failure following left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* Abstracts 2005; 24: s147.
 21. Lahm T., McCaslin C.A., Wozniak T.C., Ghumman W., Fadl Y.Y., Obeidat O.S., Schwab K., Meldrum D.R. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (18): 1435–1446.
 22. Santambrogio L., Bianchi T., Fuardo M, Gazzoli F, Veronesi R., Braschi A., Maurelli M. Right ventricular failure after left ventricular assist device insertion: preoperative risk factors. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 379–382.
 23. Ochiai Y., McCarthy P.M., Smedira N.G., Banbury M.K., Navia J.L., Feng J., Hsu A.P., Yeager M.L., Buda T., Hoercher K.J., Howard M.W., Takagaki M., Doi K., Fukamachi K. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): 198–202.
 24. Fukamachi K., McCarthy P.M., Smedira N.G., Vargo R.L., Starling R.C., Young J.B. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68 (6): 2181–2184.
 25. Farrar D.J., Hill J.D., Pennington D.G., McBride L.R., Holman W.L., Kormos R.L., Esmore D., Gray L.A., Seifert P.E., Schoettle G.P., Moore C.H., Hendry P.J., Bhayana J.N. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the Thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (1): 202–209.
 26. Chen J.M., Levin H.R., Rose E.A., Addonizio L.J., Landry D.W., Sistino J.J., Michler R.E., Oz M.C. Experience with right ventricular assist devices for perioperative right-sided circulatory failure. *Ann. Thorac. Surg.* 1996; 61: 305–310.
 27. Schenk S., McCarthy P.M., Feng J., Hoercher K.J., Starling R.C., Young J.B., Zhou L., Navia J.L., Blackstone E.H., Fukamachi K. Right ventricular stroke work index (RVSWI) predicts duration of inotropic support after left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2004: S108.
 28. McCarthy P.M., Smedira N.G. Implantable LVAD insertion in patients with previous heart surgery. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19 (1): S95–S100.
 29. Ramakrishna H. Recent advances in pulmonary hypertension therapy. *Recent Pat Cardiovasc. Drug Discov.* 2008; 3: 28–36.
 30. Kirklin J.K., Young J.B., McGiffin D.C. Recipient evaluation and selection, in *Heart Transplantation*. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2002: 210–211.
 31. Potapov E.V., Stepanenko A., Dandel M., Kukucka M., Lehmkuhl H., Weng Y., Hennig F., Krabatsch T., Hetzer R. Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle are predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (12): 1275–1281.
 32. Fitzpatrick III J.R., Frederick J.R., Hsu V.M., Kozin E.D., O'Hara M.L., Howell E., Dougherty D., McCormick R.C., Laporte C.A., Cohen J.E., Southerland K.W., Howard J.L., Jessup M.L., Morris R.J., Acker M.A., Woo Y.J. Risk Score Derived from Pre-operative Data Analysis Predicts the Need for Biventricular Mechanical Circulatory Support. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1286–1292.
 33. Magliato K.E., Kleisli T., Soukiasian H.J., Tabrizi R., Coleman B., Hickey A., Czer L.S., Blanche C., Cheng W., Fontana G.P., Kass R.M., Raissi S.S., Trento A. Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. *ASAIO J.* 2003; 49 (4): 475–479.
 34. Tsukui H., Teuteberg J.J., Murali S., McNamara D.M., Buchanan J.R., Winowich S., Stanford E., Mathier M.A., Cadaret L.M., Kormos R.L. Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation.* 2005; 112 (I): 165–172.
 35. Matthews J.C., Koelling T.M., Pagani F.D., Aaronson K.D. The right ventricular failure risk score a preoperative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2163–2172.
 36. Drakos S.G., Janicki L., Horne B.D., Kfoury A.G., Reid B.B., Clayson S., Horton K., Haddad F., Li D.Y., Renlund D.G., Fisher P.W. Risk factors predictive of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (7): 1030–1035.
 37. Loforte A., Stepanenko A., Potapov E.V., Musumeci F., Dranishnikov N., Schweiger M., Montalto A., Pasic M., Weng Y., Dandel M., Siniawski H., Kukucka M., Krabatsch T., Hetzer R. Temporary Right Ventricular Mechanical Support in High-Risk Left Ventricular Assist Device Recipients Versus Permanent Biventricular or Total Artificial Heart Support. *Artificial Organs.* 2013, 37 (6): 523–530.
 38. Saito S., Sakaguchi T., Miyagawa S., Nishi H., Yoshikawa Y., Fukushima S., Daimon T., Sawa Y. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 858–864.
 39. Klotz S., Naka Y., Oz M.C., Burkhoff D. Biventricular assist device – induced right ventricular reverse structural and functional remodeling. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1195–2201.
 40. Krabatsch T., Stepanenko A., Schweiger M., Kukucka M., Ewert P., Hetzer R., Potapov E. Alternative Technique for Implantation of Biventricular Support with HeartWare Implantable Continuous Flow Pump. *ASAIO J.* 2011; 57: 333–335.
 41. Saed D., Oonaki Y., Akiyama M., Horai T., Catanese J., Fumoto H., Dessojfy R., Massiello A.L., Horvath D.J., Zhou Q., Chen J., Benefit S., Golding L.A.R., Fukamachi K. Acute *in vivo* Evaluation of an Implantable Continuous Flow Biventricular Assist System. *ASAIO J.* 2008; 54: 20–24.

42. *Po-Lin Hsu P-L., Parke J., Egger C., Autschbach R., Schmitz-Rode T., Steinseifer U.* Mechanical Circulatory Support for Right Heart Failure: Current Technology and Future Outlook. *Artificial Organs*. 2012, 36 (4): 332–347.
43. *Khani-Hanjani A., Loor G., Chamogeorgakis T., Shafii A., Mountis M., Hanna M., Soltesz E., Gonzalez-Stainski G.V.* Case Series Using the ROTAFLOW System as a Temporary Right Ventricular Assist Device after HeartMate II Implantation. *ASAIO J.* 2013; 59: 456–460.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248
(индекс издания)

количество комплектов

на 2014 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)

Ф. СП-1

ПВ	место	ли-тер	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА	на журнал	<p>80248 (индекс издания)</p>
----	-------	--------	----------------------	-----------	--

ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

стоимость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов
	пере-адресовки	руб.	коп.	

на 2014 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____
(фамилия, инициалы)





**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»**

123182 г. Москва
ул. Щукинская, д. 1

Тел: (499) 193-87-62
E-mail: transplant2009@mail.ru

***VII Всероссийский съезд трансплантологов
Срок подачи тезисов до 15 января 2014 года***
по электронной почте transplantology@mail.ru

Уважаемый (ая) коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе ***VII Всероссийского съезда трансплантологов***, который состоится **28–30 мая 2014 года в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России** по адресу: г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Научная программа съезда:

1. Биологические и клинические аспекты трансплантации органов.
2. Биомаркеры и регуляторные механизмы в трансплантологии.
3. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии в аспекте трансплантации органов.
4. Системы вспомогательного кровообращения и искусственное сердце.
5. Биоискусственные системы, клеточные технологии и регенеративная медицина.
6. Аспекты органного донорства (эффективность использования донорского ресурса, расширение критериев, прижизненное донорство органов).

Тезисы будут опубликованы в отдельном выпуске журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов»

Заявки на участие в работе съезда (*указать: Ф. И. О., учреждение, должность, ученую степень, ученое звание, контакты – телефон, электронный адрес, почтовый адрес, факс*) и **тезисы** необходимо выслать по электронной почте transplantology@mail.ru.

Тезисы должны быть представлены текстом в объеме 1 страницы формата А4 с полями 3 см с каждой стороны, через 1 интервал шрифтом Times New Roman, размер 12. Название тезисов – заглавными буквами жирным шрифтом; авторы (инициалы после фамилий) – строчными буквами жирным шрифтом; название учреждения, город – строчными буквами обычным шрифтом; между названием учреждения и текстом тезисов – 2 интервала.

Образец оформления тезисов.

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ
ПРИ НЕФРЭКТОМИИ У РОДСТВЕННОГО ДОНОРА**
Сидоров В.Г., Петров Д.Е., Иванов А.Б.
ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, Москва

Лечение больных с терминальной ХПН является

Оперативная информация о подготовке к VII Всероссийскому съезду трансплантологов размещена на сайте www.transpl.ru.

*Председатель Российского трансплантологического общества,
главный специалист трансплантолог
Минздрава России,
академик РАМН*



Готье С.В.

ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений, 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 свидетельское 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, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2013 ГОДУ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ»

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

- Честухин В.В., Миронков А.Б., Тюняева И.Ю., Рядовой И.Г., Захаревич В.М., Миронков Б.Л.*
Оценка диастолической дисфункции левого желудочка сердечного трансплантата при развитии его васкулопатии № 1 (6–11)
- Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Головинский С.В., Абакумов М.М., Виноградов В.Л., Минина М.Г., Цурова Д.Х., Левицкая Н.Н., Гасанов А.М., Галайко С.В., Самсонова М.В.*
Многофакторная оценка посмертного донора с позиции трансплантации легких..... № 1 (12–20)
- Пронченко И.А., Ермакова И.П., Мойсюк Я.Г., Бузулина В.П., Шмерко Н.П.*
Костный обмен и минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и после ортотопической трансплантации печени № 1 (21–30)
- Бузулина В.П., Пронченко И.А., Ермакова И.П., Шмерко Н.П., Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Колиашвили Т.К.*
Биохимические маркеры резорбции кости и гормональная регуляция костного метаболизма после пересадки печени № 1 (31–38)
- Щерба А.Е., Коротков С.В., Минов А.Ф., Слободин Ю.В., Савчук М.М., Дзядзько А.М., Руммо О.О.*
Влияние севофлурана и ацетилизистеина на ишемически–реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга № 1 (39–44)
- Суджаева О.А., Островский Ю.П.*
Оценка динамики физической работоспособности пациентов после ортотопической трансплантации сердца по данным спирометрической пробы в различные сроки после операции № 1 (45–50)
- Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Круглов Е.Е., Астахов П.В., Крстич М., Губарев К.К., Василенко И.А., Артемов Д.В.*
Профиль интерлейкина-6 в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки № 1 (51–59)
- Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.*
Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества № 2 (8–22)
- Попцов В.Н., Спирина Е.А., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Слободяник В.В., Минина М.Г., Пчельников В.В., Еремеева О.А., Лавренов П.Г.*
Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца № 2 (23–35)
- Готье С.В., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Аюпов Г.А., Захаревич В.М., Кормер А.Я., Спирина Е.А.*
Реконструкция клапанов донорского сердца с последующей его трансплантацией № 2 (36–43)
- Шевченко О.П., Курабекова Р.М., Наумова Е.В., Луговская С.А., Спирина Е.А., Попцов В.Н., Олфиренко Г.А., Долгов В.В.*
Связь содержания CD34/CD45-позитивных клеток в крови реципиентов сердца и концентрации биомаркеров риска васкулопатии трансплантата № 2 (44–49)
- Корнилов М.Н., Гвоздик В.В., Лотов А.Н., Мойсюк Я.Г.*
Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анатомических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт № 2 (50–55)
- Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.*
Клинико-морфологическая диагностика гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков № 2 (56–64)
- Готье С.В., Хомяков С.М.*
Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети центров трансплантации № 3 (11–24)
- Колсанов А.В., Харитонов Б.И., Бардовский И.А.*
Особенности лечения пациентов с длительной анурией при трансплантации почки..... № 3 (25–31)
- Перлин Д.В., Александров И.В., Золотарев Г.М., Шевченко О.Н.*
Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки № 3 (32–37)
- Хубутия М.Ш., Абакумов М.М., Клычникова Е.В., Тарабрин Е.А., Тазина Е.В., Годков М.А., Романов А.А., Курилова О.А., Первакова Э.И., Цурова Д.Х.*
Концентрация нитрита/нитрата (NOx), метгемоглобина лактата в крови и их взаимосвязь у больных после трансплантации легких на фоне применения ингаляционного оксида азота № 3 (38–43)
- Отан Е., Уста С., Айдин Ц., Каракас С., Унал Б., Мамедов Р., Кайалп Ц., Юшмаз С.*
Инфекционные осложнения после трансплантации печени в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях одного центра № 3 (44/44*–48*)

Готье С.В., Хомяков С.М.

Обоснование рационального числа центров трансплантации и донорских баз в Российской Федерации, их географии и номенклатуры № 4 (5–15)

Шевченко О.П., Халилуллин Т.А., Олефиренко Г.А., Курабекова Р.М., Шевченко А.О., Апанасенко Н.В., Миронков Б.Л., Ильинский И.М., Куприянова А.Г., Кормер А.Я.

Предиктивное значение предсуществующих аутоантител против HLA у реципиентов сердца № 4 (16–23)

Лимарева Л.В., Колсанов А.В., Авдеева А.А., Данильченко О.П., Богуш В.В.

Клинико-иммунологические особенности реципиентов аллотрансплантата почки с манифестацией цитомегаловирусной инфекции в раннем постоперационном периоде № 4 (24–30)

Хубутия М.Ш., Пинчук А.В., Шмарина И.В., Дмитриев И.В., Сторожев Р.В., Коков Л.С., Муслимов Р.Ш., Богницкая Т.В., Пархоменко М.В., Гришина Е.А.

Сосудистые осложнения после трансплантации почки № 4 (31–39)

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Цирульникова О.М., Спирина Т.С., Ромашкина Л.Ю.

Особенности микрофлоры кишечника у детей – реципиентов донорской печени № 4 (40–46)

Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М., Готье С.В.

Патоморфология билиарной атрезии у детей – реципиентов донорской печени № 4 (47–54)

Честухин В.В., Миронков А.Б., Бляхман Ф.А., Остроумов Е.Н., Колчанова С.Г., Шкляр Т.Ф., Азоев Э.Т., Саховский С.А.

Влияние полноты реваскуляризации сердца на функциональное состояние миокарда при ишемической кардиомиопатии № 4 (55–63)

Белокуров Д.А., Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г.

Коррекция пороков сердца в условиях искусственного кровообращения у пациентов после трансплантации почки..... № 4 (64–69)

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Люндуп А.В., Севастьянов В.И., Можейко Н.П., Готье С.В.

Трансплантация клеточно-инженерных конструкций в печень обеспечивает длительную поддержку процессов восстановительной регенерации в поврежденной печени № 2 (65–75)

Байбеков И.М., Бутаев А.Х., Саидханов Б.А.

Сканирующая электронная микроскопия элементов фильтра «Роса» аппарата Hemofenix и крови при мембранном плазмаферезе и лазерном облучении № 2 (76–80)

Тибервиль Л., Салаун М., Бург-Хекли Дж.

Конфокальная микроскопия *in vivo*: от проксимальных бронхов к альвеолярному дереву легких № 2 (81–108)

Сургученко В.А., Пономарева А.С., Кирсанова Л.А., Бубенцова Г.Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И.

Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях *in vitro*..... № 3 (66–72)

Шагидулин М.Ю., Горкун А.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Башкина Л.В., Сабурова И.Н., Севастьянов В.И., Готье С.В.

Использование МСК различной онтогенетической зрелости для коррекции хронического фиброзирующего повреждения печени № 3 (73–82)

Чернявский А.М., Кливер Е.Н., Покушалов Е.А., Романов А.Б., Терехов И.Н., Кливер Е.Э.

Результаты интрамиокардиального введения мононуклеарной фракции аутологических клеток костного мозга пациентам с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью № 3 (83–91)

Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Баранова Н.В., Бубенцова Г.Н.

Разработка методических подходов к получению островковых клеток на основании результатов морфологического анализа поджелудочной железы кроликов различного возраста № 4 (98–103)

ИМПЛАНТАТЫ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Саид Т.Ф., Акопов Г.А., Тарабарко Н.Н., Семеновский М.Л.

Протезирование и реконструктивные операции в лечении инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов..... № 1 (60–66)

Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Шохина Е.Г., Бурцев В.И., Аврамов П.В., Волкова Е.А., Евлюхин Д.В., Шмерко Н.П., Мальгичев В.А.

Результаты экспериментальных исследований на телятах первого отечественного имплантируемого осевого насоса № 3 (49–58)

Быков И.В., Иткин Г.П.

Принципы построения математической модели для исследования взаимодействия насосов непрерывного потока и сердечно-сосудистой системы..... № 3 (59–65)

Попцов В.Н., Спирина Е.А., Слободяник В.В., Захаревич В.М., Еремеева О.А., Масютин С.А.

Чрескожное трансфеморальное дренирование левого предсердия как метод объемной разгрузки левого желудочка при проведении периферической вено-артериальной мембранной оксигенации у потенциальных реципиентов сердца № 4 (70–83)

- Чернявский А.М., Караськов А.М., Доронин Д.В., Дерягин М.Н., Фомичев А.В.*
 Опыт использования имплантируемой системы механической поддержки сердца «Incor» № 4 (84–91)
- Немец Е.А., Юнес Р.А., Худошин А.К., Габриэлян Н.И., Севастьянов В.И.*
 Образование биопленок штаммами госпитальной флоры, выделенными из биологических субстратов пациентов, на поверхности материалов и изделий медицинского назначения..... № 4 (92–97)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Готье С.В., Цирульникова О.М., Мнацаканян Д.С., Ильинский И.М., Можейко Н.П.*
 Трансплантация печени у детей с болезнями накопления гликогена: оценка риска и необходимости ее проведения № 1 (67–74)
- Шляхто Е.В., Гордеев М.Л., Николаев Г.В., Сазонова Ю.В., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Сухова И.В., Моисеева О.М., Первунина Т.М.*
 Трансплантация сердца у пациентки молодого возраста с дилатационной кардиомиопатией и вторичным антифосфолипидным синдромом № 1 (75–78)
- Пинчук А.В., Сторожев Р.В., Балкаров А.Г., Дмитриев И.В., Лазарева К.Е., Муслимов Р.Ш., Пинчук Т.П., Селина И.Е., Кудряшова Н.Е.*
 Первый отечественный опыт забрюшинной трансплантации поджелудочной железы с формированием дуодено-дуоденоанастомоза № 1 (79–88)
- Дзядзько А.М., Катин М.Л., Руммо О.О., Шерба А.Е., Сантоцкий Е.О., Минов А.Ф., Гурова М.Ю., Чугунова О.А., Слободин Ю.В., Зубрицкий С.М., Авдей Л.Л.*
 Центральный понтинный миелолиз после ортотопической трансплантации печени (два случая из практики) № 1 (89–95)
- Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г.*
 Тяжелая иммунная гемолитическая анемия после трансплантации печени..... № 2 (109–112)
- Крстич М., Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Зулкарнаев А.Б., Столяревич Е.С., Кантария Р.О.*
 Острый бактериальный тубулоинтерстициальный нефрит почечного аллотрансплантата с клинической картиной бактериемического шока № 2 (113–117)
- Барбухатти К.О., Белаи С.А., Якуба И.И., Ким Г.И., Скопец А.А., Думаньян Е.С., Рвачев В.Е., Порханов В.А.*
 Трансплантация сердца после длительной ЭКМО по поводу фульминантного миокардита № 2 (118–122)
- Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Саитгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М., Акопов Г.А. Кормер А.Я., Халилулин Т.А., Шевченко О.П., Невзоров А.М., Филатов И.А., Селищев С.В.*
 Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца..... № 3 (92–101)
- Поршеников И.А., Быков А.Ю., Григолов Е.В., Павлик В.Н., Щекина Е.Е., Белобородов К.Ю., Грязнов К.А.*
 Трансплантация печени при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме с канцероматозом брюшной полости: клиническое наблюдение..... № 4 (104–111)

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.*
 Белатацепт при трансплантации почки..... № 1 (96–105)
- Резник О.Н., Скворцов А.Е., Кузьмин Д.О., Тутин А.П., Резник А.О.*
 Перспективы применения антисмысловой генной терапии при трансплантации органов..... № 1 (106–117)
- Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е., Башкина Л.В., Никольская А.О.*
 Индивидуальная устойчивость стереотипов иммунного реагирования и современные возможности их диагностики при трансплантации органов (иммуно-физиологический анализ проблемы) № 2 (123–134)
- Ирышкин О.Е., Ильинский И.М., Цирульникова О.М.*
 Гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков № 2 (135–141)
- Шевченко А.О., Халилулин Т.А., Шевченко О.П.*
 Механизмы нелипидного действия статинов у реципиентов сердца № 2 (142–147)
- Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Горская Е.М., Корнилов М.Н., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М.*
 Использование биопрепаратов в абдоминальной хирургии и трансплантации печени № 2 (148–155)
- Миронков А.Б.*
 Реваскуляризация миокарда в лечении пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка: состояние проблемы..... № 2 (156–163)
- Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г.*
 Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула № 3 (102–114)
- Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Артамонов С.Д.*
 Информационная значимость мониторинга популяций CD4+ Т-лимфоцитов в диагностике и прогнозировании реакции организма на трансплантат № 4 (112–125)
- Иткин Г.П., Попцов В.Н.*
 Механизмы правожелудочковой недостаточности в условиях левожелудочкового вспомогательного кровообращения и методы бивентрикулярного обхода сердца № 4 (126–135)

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

Статьи должны содержать оригинальные данные, нигде ранее не опубликованные и не направленные на публикацию в другие редакции. Плата за публикацию рукописей не взимается.

Текстовый материал должен быть представлен в формате А4 (2 экземпляра, через 2 интервала, Times New Roman), а также в виде идентичного файла на электронном носителе (лазерный диск, прикрепленный к электронному письму файл в формате Word). Автор должен проверить электронную версию направленных материалов на вирусы и закрепить факт проверки сопроводительным письмом с подписью или на диске.

Статья должна иметь направление учреждения и в случае публикации исследований на экспериментальных животных – разрешение Этического комитета.

Схема построения статьи

Титульная страница на русском и английском языках включает:

- заглавие статьи;
- фамилию и инициалы автора(ов);
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел и др.), указание ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя подразделения, название учреждения(ий), из которого вышла работа, с указанием ученой степени, звания, инициалов и фамилии руководителя;
- сведения об авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы;
- для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием адреса (с почтовым индексом), телефона, факса, e-mail;
- подписи всех авторов.

ПРИМЕРЫ

Применение покрытого нитинолового самораскрывающегося стента при лечении анастомотических билиарных стриктур после трансплантации печени: первый опыт

Корнилов М.Н.¹, Гвоздик В.В.², Лотов А.Н.³, Мойсюк Я.Г.^{1,4}

¹ Отделение трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им.

ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Эндоскопическое отделение (зав. – к. м. н. В.В. Гвоздик)

ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация

³ Отделение острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцк) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация

⁴ Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Сведения об авторах

Корнилов Максим Николаевич – к. м. н., врач-хирург отделения трансплантации печени и почки (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация.

Гвоздик Владимир Витальевич – к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением, ГУП «Медицинский центр Управления делами мэра и Правительства Москвы» (гл. врач – О.В. Осадчая), Москва, Российская Федерация.

Лотов Алексей Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы (зав. – к. м. н. К.Н. Луцк) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (директор – член-корр. РАМН, проф. М.Ш. Хубутия), Москва, Российская Федерация.

Мойсюк Ян Геннадьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации печени и почки ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье); профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8(495) 190-35-62

E-mail: livertranspl@mail.ru

Use of covered self-expandable nitinol stent for anastomotic biliary structure management after liver transplantation: first experience

Kornilov M.N.¹, Gvozdk V.V.², Lotov A.N.³, Moysyuk Y.G.^{1,4}

¹ Liver and Kidney transplantation division (Head – prof. Y.G. Moysyuk) Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) Moscow, Russian Federation

² Endoscopy division (Head – cand. of med. sci. V.V. Gvozdk). Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya) Moscow, Russian Federation

³ Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Information about the authors

Kornilov Maxim Nikolaevich – cand. of med. sci., surgeon, Liver and Kidney transplantation division (Head – professor Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation.

Gvozdk Vladimir Vitalevich – cand. of med. sci., Head of Endoscopy division, Medical Center of Major Administration and Moscow Government (Head – O.V. Osadchaya), Moscow, Russian Federation.

Lotov Alexey Nikolaevich – doct. of med. sci., Leading research fellow, Acute surgical diseases of liver and pancreas division (Head – cand. of med. sci., K.N. Lucyk) Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (Head – corresponding member of RAMSci, prof. M.Sh. Khubutiya), Moscow, Russian Federation.

Moysyuk Yan Gennadievich – prof., Head of Liver and Kidney transplantation division, Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), professor of Chair of transplantology and artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Kornilov Maxim Nikolaevich

Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1. Tel. 8(495)190-35-62

E-mail: livertranspl@mail.ru

Оригинальная статья включает следующие разделы:

- Введение.
- Материал и методы.
- Результаты.
- Обсуждение.
- Заключение.
- Список литературы.

Обзорная статья должна содержать анализ литературы, критически осмысленный автором, с представлением современных источников (в основном за последние 5 лет).

Клиническое наблюдение должно быть хорошо иллюстрировано (отражать суть проблемы) и содержать обсуждение вопроса с использованием данных литературы.

Ссылки на работы других авторов обозначаются порядковой цифрой в квадратных скобках и **в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте.**

Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

К статье должен быть приложен **реферат** на русском и английском языках (200–250 слов). В реферате следует представить наиболее существенные фактические данные проведенных исследований, обработанные статистическими методами.

Нельзя писать: «Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности...».

Следует писать: «Чувствительность составила ...% и ...%, $p < \dots$, специфичность, соответственно, ...% и ...%, $p > \dots$ ».

Материал (**в реферате**) должен быть рубрифицирован на следующие разделы: **цель, материал и методы, результаты, заключение.**

В конце реферата должны быть приведены **ключевые слова** на русском и английском языках.

В реферате не следует употреблять аббревиатуры.

ПРИМЕРЫ

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка эффективности применения периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве средства предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у пациентов, нуждающихся в неотложной пересадке сердца.

Материалы и методы. 17 реципиентам (14 мужчин и 3 женщины) в возрасте 16–66 ($40,1 \pm 4,2$) лет выполнена двухэтапная трансплантация сердца с использованием периферической вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации в качестве метода предтрансплантационной механической поддержки кровообращения. Во всех случаях использовали канюляцию открытым хирургическим способом из бедренного доступа. Для забора венозной крови использовали венозную канюлю (21–25 Fr), для возврата крови – артериальную канюлю (15–19 Fr), для селективной перфузии нижней конечности использовали отдельную артериальную канюлю или однопросветный сосудистый катетер размером 8 или 10 F.

Результаты. Продолжительность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) перед трансплантацией сердца составила 81 ± 17 ч. Обеспечивали объемную скорость экстракорпорального кровотока $4,8 \pm 0,6$ л/мин, или $2,63 \pm 0,04$ л/мин/м², газоток $4,8 \pm 0,6$ л/мин, FiO_2 $0,86 \pm 0,07$. У 13 пациентов (76,5%) применение ВА ЭКМО было продолжено в послеоперационном периоде в течение $4,3 \pm 0,5$ суток, на $6,7 \pm 0,8$ сутки они были переведены из ОРИТ и в последующем выписаны из стационара на $32,3 \pm 4,6$ сутки после трансплантации сердца. 4 (23,5%) пациента умерли, в том числе 3 – на фоне послеоперационного применения ВА ЭКМО. Причинами летального исхода в 3 случаях были сепсис и полиорганная недостаточность, в одном случае – внезапная остановка сердечной деятельности.

Заключение. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация является перспективным методом предтрансплантационной механической поддержки кровообращения у реципиентов с жизнеугрожающей декомпенсацией сердечной деятельности.

Ключевые слова: трансплантация сердца, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

ABSTRACT

Aim of our clinical study was evaluation own initial experience of high-urgency orthotopic heart transplantation (OHT) in recipients, who were bridged on peripheral Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO).

Materials and methods. In this study was included 17 patients (14/3 M/F, age 16–66 (40.1 ± 4.2 yrs)) who underwent OHT while on peripheral ECMO support. In all cases we used peripheral surgical cannulation technique via femoral vessels – arterial cannula 15–19 Fr, venous cannula – 21–25 Fr, arterial cannula or vascular catheter 8–10 Fr for antegrade leg's perfusion.

Results. Duration Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation before OHT was 81 ± 17 h. VA ECMO support was blood flow 4.8 ± 0.6 l/min or 2.63 ± 0.04 l/min/m², gas flow 4.8 ± 0.6 l/min, FiO_2 0.86 ± 0.07 . Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation support was continued in «protective mode» (blood flow 1.9 ± 0.2 l/min) 4.3 ± 0.5 days after OHT.

Thirteen patients (76.4%) were weaned from VA ECMO successfully and survived to be discharged. ICU and hospital LOS after orthotopic heart transplantation was respectively 6.7 ± 0.8 and 32.3 ± 4.6 days in group of survived patients. The reasons of a lethal outcome ($n = 4$, 23.5%) were sepsis and multiorgan failure ($n = 3$), sudden cardiac arrest ($n = 1$).

Conclusion. Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation is a favorable short-term method of circulatory support in patients who needed in high-urgency heart transplantation.

Key words: heart transplantation, Vena-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

Список литературы представляется на отдельной странице в двух вариантах. В первом цитируемая литература указывается на языке издания, из которого приводится ссылка (на русском и английском языках). Во втором варианте (под заглавием References) статьи на русском языке должны содержать **английский перевод** фамилий авторов и заглавия. Фамилии авторов статей представляются в одной из принятых международных систем транслитерации. **На сайте <http://www.translit.ru/> нужно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу**, используя системы транслитерации. *Перевод можно сделать с помощью программы Переводчик Google.* Название цитируемого российского журнала должно быть написано в романском алфавите курсивом, например: *Хирургия*. 2010; 7: 26–31, перевод *Khirurgia*. 2010; 7: 26–31. Далее в скобках (in rus). Англоязычные источники приводятся на языке источника цитирования. Нумерация статей в обоих вариантах сохраняется.

Ссылки на статьи располагаются **не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования.**

В ссылке на статью должны быть приведены все авторы.

Указывать полные выходные данные журнала (год, том, номер) и страницы статьи (2012; 10 (4): 55–65).

ПРИМЕРЫ

Статьи

1. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К., Герасимова О.А., Боровик В.В., Осовских В.В., Майстренко Д.Н., Руткин И.О., Цурупа С.П., Тилеубергенов И.И., Шаповал С.В., Михайличенко Т.Г. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 12 (4): 11–16.
Granov A.M., Granov D.A., Zherebtsov F.K., Gerasimova O.A., Borovik V.V., Osovskikh V.V., Maystrenko D.N., Rutkin I.O., Tsurupa S.P., Tileubergenov I.I., Shapoval S.V., Mikhaylichenko T.G. Liver transplantation. A single center experience of 100 cases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 12 (4): 11–16.

Книги

2. Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2009; 2: 44–50.
Olisov O.D. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantologija*. 2009; 2: 44–50.

Диссертации

3. Орлова О.В. Роль маркеров воспаления, тромбоза, неапоптоза и апоптоза в прогнозировании васкулопатии сер-

дечного трансплантата: дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 84 с.

Orlova O.V. Role of markers of inflammation, trombosis, neo-angiogenesis and apoptosis in prognostication of vasculopathia of transplanted heart: dis. ... doct. med. nauk. М., 2009. 84 p.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставейном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Требования к иллюстрациям

Иллюстрации должны быть представлены в 2 экземплярах в виде фотоотпечатков, рисунков, таблиц или в электронном виде

(формат JPEG или TIF с разрешением 300 точек на дюйм и размером не менее 6 × 9 см), в объеме, близком к 1 Мб.

На оборотной стороне каждого рисунка помечается верх, ставится его номер, фамилия автора и название статьи (карандашом).

Авторские обозначения на рисунках (стрелки, цифры, указатели и пр.) должны быть представлены В ОТДЕЛЬНОМ ФАЙЛЕ (*.jpg, *.doc или *.ppt). Оригиналы представляются БЕЗ АВТОРСКИХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.

Подписи к рисункам представляются на отдельном листе. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения.

Каждая таблица должна быть представлена на отдельном листе, таблица не должна дублировать данные, приведенные в тексте.

Статьи направлять в редакцию журнала по адресу:

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»

E-mail: vestniktranspl@gmail.com

Guidelines for authors

The data of submitted papers must be original, unpublished and sent never before to any other edition.

The authors will be asked to include 2 complete sets of the manuscript (with full page photo copies) and to supply a Word file of the manuscript on 3.5» disk, CD or e-mail attachment. All files have to be checked for viruses, which should be confirmed by signed cover letter or floppy disk.

The article must be supplied with recommendation of the appropriate office.

Structure of the article:

The title page should include:

- initials and the names of all authors;
- the title of the article;
- the name and location of the department or institution where the work was performed (including the name of the chief);
- the corresponding author's full name, postal address, phone and fax number, and e-mail address;
- department and position of all authors, their contact requisites;
- signatures of all authors.

Original paper should include the following sections:

- Introduction.
- Materials and methods.
- Results.
- Discussion.
- Conclusion.
- References.

Reviews should include the analyzes of the current medical literature for the last 5 years with critical assessment of analyzed data and original illustrations of the author.

Case reports should be well illustrated (reflecting the fact of the matter) and should include discussion of the problem using data of the literature.

References in the text should be figured in square brackets and should be printed in order of citation and not in alphabetical order.

Units of measure should be given in the article as SI units.

Articles must include an **abstract** in both Russian and English languages (200–250 words). Abstract should include the most relevant statistically treated data of recent studies. Instead of phrases like: «The comparative analysis of sensitivity and specificity of sonography and CT in diagnostics was performed», one should use phrases like: «The sensitivity and specificity of sonography was ...% and ...% respectively, meanwhile the sensitivity and specificity of CT ...% and ...% respectively».

A list of key words must conclude an abstract.

Abbreviations, in the abstract should not be used.

References should be given on a separate sheet.

Authors should be given in order of citation and not in alphabetical order. Attention should be drawn to the punctuation marks.

Figures

Figures (2 copies) must be presented as photoprints, pictures and tables or as **TIF** or **JPEG** files with 300 pixels/inch resolution not exceeding 1 Mb.

Top and number of the illustration, authors name and title of the article should be written in pencil on the backside.

Legends for figures should be written on the separate sheet. The title of the figure should be written first. Literal and digital notations should follow there after. Each table should be given on the separate sheet. Data, given in the text should not be repeated in tables.

Guidelines for authors.

Materials should be submitted to

Editor in Chief Academician Gautier S.V. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov, Academician V.I. Shumakov
Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Schukinskaya ulica 1, 123182 Moscow, Russia.
Telephone/Fax: (499) 193 87 62. E-mail: vestniktranspl@gmail.com

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.

Подписано к печати 17.12.13.

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: triadatver@yandex.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».

170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46.

Заказ 9972.