

ISSN 1995-1191

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ



ЮБИЛЕЙНЫЙ ВЫПУСК

к 40-летию

ФГУ «Федеральный научный центр
трансплантологии и искусственных

органов им. академика

В.И. Шумакова»

Минздравсоцразвития РФ

ТОМ XI

№3–2009

Посмотрите, что происходит с размножающимся вирусом гепатита В при назначении препарата Бараклюд®



У пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, достигался неопределяемый* уровень вирусной нагрузки.¹⁻⁶

При лечении препаратом Бараклюд® в течение 48 недель – у 67% HBeAg-положительных и у 90% HBeAg-негативных пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, был достигнут неопределяемый* уровень вирусной нагрузки¹

При длительном лечении в течение 96 недель – у 80% HBeAg-положительных и у 94% HBeAg-негативных пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, был достигнут неопределяемый* уровень вирусной нагрузки^{1,2}

Отсутствие резистентности на 96-й неделе лечения энтекавиром у пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, у которых не регистрировались ламивудин-резистентные мутации на исходном уровне^{1,6}

Так действует препарат Бараклюд®

Baraclude
(entecavir) 0,5 мг/мл
таблетки

* Концентрация ДНК ВГВ измерялась с помощью ПЦР-тест-системы COBAS Amplicor® (концентрация РНК (эквивалент) предел обнаружения = 300 копий/мл)

† Общая частота оттока на лечение: Общая доля получавших лечение пациентов, у которых был зарегистрирован подтвержденный результат лечения

Литература: 1. Baraclude® (entecavir) Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb Pharma LLC, June 2006; 2. Chang TT, Gish RG, deMan R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-1010; 3. Lai C-L, Shouval D, Lok A, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;354:1011-1020; 4. Chang TT, Chao YC, Sollano J, et al. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAg(+) chronic hepatitis B (CHB) patients (study ETV-022). *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(s2): A88-A92 (Abstract 52); 5. Shouval D, Akana US, Hales G, Kim C, Lai CL, Cheung H, Chang TT, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol*. 2006;44 (suppl 2): Abstract 45; 6. Colonna R, Rossi R, Levine S, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside-naïve patients with low frequency of resistance in lamivudine refractory patients. *Hepatology*. 2005; 42(suppl):S73-S74.



Bristol-Myers Squibb

Данная информация предназначена для врачей. Юридический адрес ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9. Тел.: +7(495) 733 9267

©2006 Bristol-Myers Squibb. Все права защищены.

Baraclude® является зарегистрированной торговой маркой компании Bristol-Myers Squibb. Регистрационные свидетельства № МС 0001530-10 (срок 2006)

**МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ»**

ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XI № 3–2009

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор – С.В. Готье

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Адрес редакции: Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.
Тел. /факс 8 (499) 190 38 77
E-mail: transplant2009@mail.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

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

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

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

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – 80248.

Подписано к печати 28.08.09.

Тираж 1000 экз.

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

Отпечатано в ОАО «ТОТ» Ржевская типография.
г. Ржев, ул. Урицкого, д. 91. Заказ 722

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I (по данным регистра Российского трансплантологического общества)
Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С.

Реабилитация донорских органов.
Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии?
Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Скворцов А.Е., Резник О.Н.

Опыт использования иммуногистохимического метода исследования эндомикардиальных биопсий в диагностике отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца
Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Гольц А.М., Честухин В.В., Ильинский И.М., Рябоштанова Е.И.

Мультиспиральная компьютерная томография в обследовании доноров при трансплантации фрагмента печени от живого родственного донора
Абрамова Н.Н., Муслимов Р.Ш., Уваров К.А.

Ортопическая трансплантация печени: роль интервенционной радиологии
Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Генералов М.И., Жеребцов Ф.К., Кротова О.А., Герасимова О.А., Майстренко Д.Н., Козлов А.В., Руткин И.О.

Способ восстановления оттока желчи при ортопической трансплантации печени с использованием пузырного протока
Полысалов В.Н., Руткин И.О., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

Додиализная трансплантация трупной почки
Шраер Т.И., Сальмайер А.А., Пиминова Т.А., Резник Я.Л., Глебова Ю.Б., Луценко О.В., Чеснокова Л.Д., Галковский Н.К.

Результаты томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ, у больных с биопсия-негативным отторжением пересаженного сердца
Остроумов Е.Н., Захаревич В.М., Котина Е.Д., Можейко Н.Н., Куприянова А.Г., Рябоштанова Е.И., Морозов Б.Н., Мебония Н.З., Миронов С.В., Кормер А.Я., Ильинский И.М., Белецкая Л.В., Казаков Э.Н.

CONTENTS

7 PAGE OF EDITOR IN CHIEF

CLINICAL ORGAN TRANSPLANTATION

8 Trends in organ donation and transplantation in Russia in 2006–2008. National Registry Data
Gautier S.V., Moysyuk Y.G., Ibragimova O.S.

17 Rehabilitation of organ from deceased donors. New preservation trend or new paradigm in transplantology?
Bagnenko S.F., Moysyuk Y.G., Skvortsov A.E., Reznik O.N.

30 The experience of immunohistochemical investigation of endomyocardial biopsies for the diagnosis of the humoral rejection in the patients with heart allograft
Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Kormer A.Y., Kazakov E.N., Goltz A.M., Chestukhin V.V., Pjinsky I.M., Ryaboshtanova E.I.

37 Multispiral computed tomography in donors evaluation for living related liver transplantation
Abramova N.N., Muslimov R.S., Uvarov K.A.

42 Orthotopic liver transplantation: role of interventional radiology
Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Generalov M.I., Zherebtsov F.K., Krotova O.A., Gerasimova O.A., Maystrenko O.N., Kozlov A.V., Rutkin I.O.

51 Method for restoration of bile outflow in orthotopic transplantation of liver using cystic duct
Polysalov V.N., Rutkin I.O., Borovik V.V., Gerebcov F.K., Granov D.A.

56 Preemptive cadaveric kidney transplantation
Shraer T.I., Salmayer A.A., Piminova T.A., Reznik Y.L., Glebova Ju.B., Lucenko O.V., Chesnokova L.D., Galcovsky N.K.

62 Gated spect in patients with biopsy-negative cardiac transplant rejection
Ostroumov E.N., Zakharevich V.M., Kotina E.D., Mojeiko N.N., Kupriyanova A.G., Ryaboshtanova E.I., Morozov B.N., Meboniya N.Z., Mironov S.V., Kormer A.Y., Ilynsky I.M., Beletskaya L.V., Kazakov E.N.

ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ

Биоматериалы, системы доставки лекарственных веществ и биоинженерия
Севастьянов В.И.

Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее непulsирующих насосов
Иткин Г.П.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое значение маркера неоартериогенеза – плацентарного фактора роста PLGF у реципиентов трансплантированного сердца
Шевченко О.П., Орлова О.В., Эль-Бустани С., Казаков Э.Н., Кормер А.Я.

Хирургическое лечение пороков сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и реципиентов почечного трансплантата. Разработка протокола операции и послеоперационного ведения
Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г., Белокуров Д.А., Акопов Г.А.

Показания к имплантации постоянного водителя ритма пересаженного сердца и выбор режима электрокардиостимуляции
Шемакин С.Ю., Лукава М.Г., Кормер А.Я.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Исследования биологических объектов на клеточном и субклеточном уровне с помощью фемтосекундного лазерного оптического пинцета-скальпеля
Ракитянский М.М., Агранат М.Б., Ашитков С.И., Карагяур М.Н., Мухамеджанова Д.М., Домогатский С.П., Овчинников А.В., Ситников Д.С., Стамбольский Д.В., Шевелев И.Н.

Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к профилактике и лечению
Столяревич Е.С., Томилина Н.А.

ARTIFICIAL ORGANS

69 Biomaterials, drug delivery systems, and bioengineering
Sevastianov V.I.

81 Ventricle assist device: past, present, and future nonpulsatile pumps
Itkin G.P.

EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES

88 Clinical signification of marker of neoangiogenesis placenta growth factor PLGF in heart transplant recipients
Shevchenko O.P., Orlova O.V., El Boustani S., Kozakov E.N., Kormer A.J.

96 Surgical treatment of valvular disease in patients with end stage chronic renal failure and renal transplant recipients. Development of an operation protocol and postoperative care
Semenovsky M.L., Moysyuk Y.G., Belokourov D.A., Akopov G.A.

103 Indications for implantation of a permanent driver's transplanted heart rhythm and choice of a treatment elektrokardiostimulyation.
Shemakin S.J., Lukava M.G., Kormer A.J.

NEW TECHNOLOGIES

107 Cellular and subcellular level investigation of biological objects by means of femtosecond laser optical tweezers-scalpel
Rakityanskiy M.M., Agranat M.B., Ashitkov S.I., Karagyaur M.N., Muhamedzhanova D.M., Domogatskiy S.P., Ovchinnikov A.V., Sitnikov D.S., Stambolskiy D.V., Shevelev I.N.

114 Late dysfunction of the grafted kidney: causes, morphological structure, prophylaxis and treatment
Stolyarevich E.S., Tomilina N.A.

ЮБИЛЕИ

Поздравляем
Евгения Ивановича Чазова

Поздравляем
Бориса Алексеевича Константинова

Поздравляем Георгия Пинкусовича Иткина

Поздравляем Бориса Леонтьевича Миронкова

О подготовке первых национальных
рекомендаций в области клинической
трансплантологии

ANNIVERSARY

123 Evgueny Ivanovich Chazov

124 Boris Alexeevich Konstantinov

125 Georgui Pinkusovich Itkin

126 Boris Leontievich Mironkov

127 Preparing the first national guidelines for clinical
transplantation



ФГУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

ОТДЕЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия А № 283208

Регистрационный № 9529 от 26.11.2007

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс (499) 196 87 97

ФГУ «ФНЦТиО имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ – одно из ведущих научно-исследовательских медицинских учреждений России – успешно развивает хирургическую науку, разрабатывает современные высокие лечебные и диагностические технологии, новейшие направления в трансплантологии, хирургии сердца, функциональной диагностике, иммунологии, применении искусственных органов и вспомогательного кровообращения в клинике, готовит врачебные и научные кадры.

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 0,5 до 3,5 месяца) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, клеточные технологии, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Клиническая трансплантация поджелудочной железы.
5. Общие хирургические проблемы трансплантологии и сердечно-сосудистой хирургии.
6. Клеточные технологии в клинической трансплантологии.
7. Донорство в клинической трансплантологии.
8. Анестезиология и реанимационное пособие при трансплантации органов.
9. Диализ в нефрологии.
10. Трансплантационная иммунология и мониторинг.
11. Клиническая лабораторная диагностика в трансплантологии.
12. Хирургическое лечение нарушения ритма сердца.
13. Трансплантация стволовых клеток.
14. Искусственное и вспомогательное кровообращение.
15. Кардиохирургическая реанимация и интенсивная терапия.
16. Сестринское операционное дело.
17. Методика внутриаортальной баллонной контрапульсации.
18. Методические основы и интерпретация результатов иммуноферментного анализа.
19. Родственная трансплантация почки.
20. Методы радионуклидной диагностики в кардиологии в сочетании с функциональными пробами.
21. Клиническое применение мультиспиральной томографии.
22. Магнитно-резонансная томография в клинической практике.

Продолжительность циклов – 72 и 144 часа.

После окончания циклов выдается свидетельство о повышении квалификации.

В заявке указываются:

- Ф. И. О. врача,
- место работы,
- должность,
- адрес учреждения,
- продолжительность и сроки обучения,
- гарантия оплаты обучения,
- требуется ли гостиница.

Курсантов обеспечивают гостиницей, оплата за счет проживающих.

Питание в столовой института.

Заявки на обучение принимаются по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, отделение подготовки научных и медицинских кадров, Багдасарян Анна Рафаэловна.

Тел./факс (499) 196 87 97

E-mail: transplant2009@mail.ru

После получения заявки будут отправлены путевка с указанием даты прибытия специалиста для прохождения курса повышения квалификации, стоимости обучения и договор.

Глубокоуважаемые коллеги!

2009 год – юбилейный для Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздравсоцразвития РФ: исполнилось 40 лет со дня его образования. Создание института трансплантологии связано с именами академика Бориса Васильевича Петровского, который, будучи министром здравоохранения СССР, явился инициатором образования института, академика РАМН Глеба Михайловича Соловьева – его первого директора – и, конечно, академика Валерия Ивановича Шумакова, возглавлявшего институт с 1974-го по 2008 год.

Под руководством В.И. Шумакова институт стал ведущим научно-практическим учреждением по проблемам трансплантологии и искусственных органов, который теперь носит его имя. Я убежден, что наша созидательная деятельность в области развития клинической трансплантологии, создания новых технологий, сохранения здоровья людей – это лучшая дань его памяти.

2 октября 2009 г. в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова состоится конференция «Трансплантология, XXI век», посвященная 40-летию центра, на которой будет представлена его история, вклад в науку и практическую медицину, намечены перспективы на ближайшие годы.

Сохраняя и развивая традиции, заложенные нашими великими предшественниками и учителями, мы смотрим в будущее. Перед центром стоят большие задачи.

Одна из главных – это разработка биологических и клинических аспектов трансплантации жизненно важных органов и методов пролонгирования их функции в организме реципиента. Предстоит увеличить объем и качество трансплантологической помощи, разрабатывать новые научные аспекты клинической трансплантологии, сердечно-сосудистой хирургии и смежных специальностей.

Среди приоритетных направлений нашей деятельности в ближайшие годы – разработка, совершенствование клеточных технологий, искусственных органов и систем, замещающих функции организма – искусственного сердца, биоискусственной печени, поджелудочной железы и др. Мы ставим перед собой задачу модернизации экспериментальной базы, создания современного центра для медико-биологических исследований.

Для решения этих задач центр обладает уникальными возможностями – наличием высокоспециализированной клиники, научных подразделений физико-химического, биологического, технического профиля. Безусловно, наше основное достояние – это сложившийся коллектив специалистов с высочайшим профессиональным уровнем и творческим потенциалом, с высокой врачебной ответственностью. Укрепление, развитие коллектива, поддержка каждого его члена – наша главная задача и залог наших успехов в будущем.



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

С.В. Готье

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ОРГАННОГО ДОНОРСТВА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006–2008 гг. СООБЩЕНИЕ I (по данным регистра Российского трансплантологического общества)

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

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

² Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

В статье приводятся данные первого отчета регистра Российского трансплантологического общества, учитывающего донорскую и трансплантационную активность в Российской Федерации за период 2006–2008 гг. Несмотря на недостаточный уровень оказания трансплантологической помощи, отмечены положительные тенденции.

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

TRENDS IN ORGAN DONATION AND TRANSPLANTATION IN RUSSIA IN 2006–2008. National Registry Data

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

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

² All Russian Public Organization «Russian Transplant Society»

The article gives the first report of the Registry of Russian transplant society, taking into account donor and transplant activity in the Russian Federation for the period 2006–2008. Despite the inadequate provision of transplant assistance, it's noted the positive trends.

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

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость создания отечественного регистра, учитывающего выполняемые в стране трансплантации различных органов, назрела давно. С одной стороны, это связано с достигнутыми успехами, с другой, и прежде всего, – с острой проблемой недостаточного обеспечения населения РФ трансплантационными операциями. II Всероссий-

ская конференция «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии» (19–20 мая 2009 года) констатировала, что трансплантология как вид оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению РФ остается на одном из последних мест по темпам развития, что объем трансплантологической помощи охватывает лишь незначительную часть жителей нашей страны, нуждающихся в трансплантации различных органов, уступая в

Статья поступила в редакцию 08.06.09 г.

Контакты: Мойсюк Ян Геннадиевич, д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической трансплантологии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. **Тел.** 8-963-644-9631, **e-mail:** moysyuktrans@list.ru

десятки раз США и странам Европы по числу выполненных операций из расчета на 1 млн населения (табл. 1, 2).

Таблица 2

Посмертное донорство и трансплантация органов в странах Европейского союза в 2007 году, по данным Совета Европы [4]

Таблица 1

Посмертное донорство и трансплантация органов в США в 2007 году, по данным Совета Европы [4]

США (303,9 млн) 2007 г.	
Трупные доноры	8089 (26,6/млн)
Трансплантация трупной почки	10587 (34,8/млн)
Трансплантация почки от живого донора	6038 (19,9/млн)
Трансплантация печени	6493 (21,4/млн)
Трансплантация сердца	2210 (7,3/млн)
Сердце–легкое	30 (0,1/млн)
Легкое	1469 (4,8/млн)
Поджелудочная железа	1331 (4,4/млн)

Европейский союз (492,3 млн) 2007 г.	
Трупные доноры	8293 (16,85/млн)
В т/ч ДНС	486 (1,0/млн)
Процент мультиорганных изъятий	80–90
Трансплантация почки	17306 (35,2/млн)
Процент трансплантаций от живого донора	16,9
Трансплантация печени	6576 (13,4/млн)
Трансплантация печени от живого донора	213 (0,4/млн)
Трансплантация сердца	2050 (4,2/млн)
Сердце–легкое	58 (0,1/млн)
Легкое	1289 (2,6/млн)
Поджелудочная железа	788 (1,6/млн)
Тонкая кишка	13
Мультивисцеральная трансплантация	10

До последнего времени единственным опубликованным источником информации о количестве выполняемых в стране трансплантаций почки являлся отчет регистра Российского диализного общества (1), данные которого охватывали период с 1998-го по 2005 г. На учредительной конференции Российского трансплантологического общества (октябрь 2008 г.) и IV Всероссийском съезде трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова (9–10 ноября 2008 г.) была инициирована и поддержана идея

создания национального регистра органного донорства и трансплантаций.

Настоящее сообщение базируется на данных, предоставленных функционирующими центрами трансплантации органов на 31 декабря 2008 года. Трансплантация органов выполняется в 19 городах РФ, в которых функционируют: 34 центра трансплантации почки, 4 центра трансплантации сердца, 8 центров трансплантации печени, 3 центра трансплантации поджелудочной железы (рис. 1).



Рис. 1. Трансплантация органов, центры РФ

Таблица 3

Перечень участников регистра

№	Название центра	Сокращенное название центра	Ответственный за предоставленные данные
1	ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва	ФНЦТиО	Мойсюк Я.Г.
2	Российский научный центр хирургии РАМН	РНЦХ	Каабак М. М.
3	ФГУ «Научно-исследовательский институт урологии»	НИИ урологии	Бебешко Е.В.
4	Российская детская клиническая больница	РДКБ	Валов А.Л.
5	Гематологический научный центр РАМН	ГНЦ	Бирюкова Л.С.
6	Клиническая больница № 119 Федерального медико-биологического агентства	КБ № 119	Горбунов В.В.
7	Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского	МОНИКИ	Ватазин А.В.
8	ГУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»	НИИСП (Москва)	Чжао А.В. Пинчук А.В.
9	ГУЗ «Городская клиническая больница № 7», Московский городской центр трансплантации почки	ГКБ № 7, Москва	Нестеренко И.В.
10	Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова	НМХЦ им. Пирогова	Анашкин В.А.
11	ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1»	ОКБ, Воронеж	Кочуров Д.Е.
12	Центр трансплантации печени и почки Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа	ОКБ, Белгород	Парфенов И.П.
13	ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»	РНЦРХТ	Жеребцов Ф.К.
14	Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию	СПб ГМУ	Гринев К.М.
15	Отдел трансплантологии и органного донорства ГУ «Санкт-Петербургский НИИСП им. И.И. Джanelидзе»	НИИСП (СПб)	Резник О.Н.
16	Городской центр трансплантации органов и тканей на базе СПб ГУЗ «Городская клиническая больница № 31»	ГКБ № 31	Павлов С.А.
17	ГУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»	ЛОКБ	Гринев К.М.
18	ГУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан	РКБ, Татарстан	Галеев Р.Х.
19	ФГУ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России»	ПОМЦ, Н. Новгород	Загайнов В.Е.
20	Самарский центр трансплантации органов и тканей, клиника ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»	ГМУ, Самара	Колсанов А.В.
21	Клиническая больница № 3 ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»	ГМУ, Саратов	Россоловский А.Н.
22	Государственное медицинское учреждение «Саратовская областная клиническая больница»	ОКБ, Саратов	Петрова Н.Ю.
23	Окружная клиническая больница, г. Ульяновск	ОКБ, Ульяновск	Ильин А.П.
24	ГУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»	УНЦ, Волжский	Перлин Д.В.
25	ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1»	ОКБ, Екатеринбург	Серебряков И.Ю.
26	ГУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» Минздрава Республики Башкортостан	РКБ, Башкортостан	Курбангулов И.Р.
27	ГУЗ «РДКБ» Республики Башкортостан	РДКБ, Башкортостан	Смаков Ш.С.
28	Муниципальное медицинское учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1»	ГКБ СМП № 1, Оренбург	Белоклоков С.В.
29	ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»	ОКБ, Новосибирск	Быков А.Ю.
30	ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»	ОКБ, Кемерово	Сальмайер А.А.
31	Омский областной центр трансплантации органов МУЗ «Омская городская клиническая больница № 1 им. Кабанова А.Н.»	ГКБ № 1, Омск	Семченко С.Б.
32	ГУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»	ОКБ, Иркутск	Корнилов Н.Г.
33	Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины Минздрава Республики Саха (Якутия)	НЦМ, Якутия	Николаев А.В.
34	ГУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края	ККБ № 1, Хабаровск	Бевзенко А.Ю.
35	Московский координационный центр органного донорства	МКЦОД	Минина М.Г.
36	Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Российской академии медицинских наук	НЦССХ	Шаталов К.В.
37	ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина» Росмедтехнологий	НИИПК, Новосибирск	Чернявский А.М.

Рабочая группа регистра выражает благодарность всем участникам, ответившим на вопросы анкеты (табл. 3).

При дальнейшем изложении материала центры будут упоминаться в сокращенном наименовании или по порядковому номеру. Мы надеемся, что данная публикация будет способствовать реальной оценке как регионального, так и общенационального состояния проблемы, пониманию существующих трудностей и задач, определению направлений развития.

ОРГАННОЕ ДОНОРСТВО

К моменту сообщения, в отличие от практики развитых стран Европы и США, в России отсутствует национальная система организации посмертного органного донорства. Задача обеспечения деятельности центров трансплантации решается ими самостоятельно, и только в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге – независимыми центрами координации органного донорства (35, 15, 25). В табл. 4 представлены данные об активности этих центров.

Таблица 4

Динамика донорской активности (эффективные доноры) в регионах РФ

Центр	2006 г.	2007 г.	2008 г.	%
МКЦОД	87	126	135	+60
НИИСП (СПб)	30	45	47	+60
МОНИКИ	24	45	59	+150
ОКБ, Воронеж	6	2	8	+30
ОКБ, Белгород	0	2	3	+50
ЛОКБ	12	8	11	–
РКБ, Татарстан	0	3	1	–
ГМУ, Самара	4	17	24	+500
УНЦ Волжский	5	0	11	+120
ОКБ, Екатеринбург	14	13	12	–
ОКБ, Новосибирск	17	11	18	–
ОКБ, Кемерово	16	13	18	–
ГКБ № 1, Омск	10	15	13	–
ОКБ, Иркутск	0	0	4	–
<i>Итого</i>	225	300	364	+62

Следует отметить положительную тенденцию к увеличению абсолютного числа эффективных доноров в большинстве регионов и в стране в целом (в правом столбце таблице указан прирост количества доноров в 2008 году по отношению к 2006 году).

При анализе эффективности донорских служб в плане получения экстраренальных трансплантатов получены следующие данные (табл. 5).

Положительной тенденцией следует считать возрастающую частоту констатации смерти мозга, что, безусловно, способствует не только улучшению качества почечных трансплантатов, но и расширяет возможности развития экстраренальных транс-

Таблица 5

Динамика структуры посмертного органного донорства в РФ в 2006–2008 гг.

Категория донора	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Эффективные доноры (ЭД)	225	300	364
Доноры с констатированной смертью мозга (% от ЭД)	95 (42%)	145 (48%)	180 (50%)
Мультиорганные доноры (% от ЭД)	47 (21%)	80 (26,6%)	80 (22%)

плантаций. Наиболее эффективно с этой точки зрения работают координационные центры органного донорства в Москве и Санкт-Петербурге, где более чем у половины доноров констатируется смерть мозга и у 75% из них осуществляется мультиорганное изъятие [1, 3]. Парадоксальным представляется факт наличия развитой донорской службы в некоторых регионах (12, 15, 19, 24, 29) при отсутствии соответствующих центров, готовых осуществить трансплантацию сердца, печени, поджелудочной железы.

При анализе деятельности отдельных центров можно определить существенные различия в показателях донорской активности, при том что все донорские службы находятся в одинаковых условиях, определенных законодательством РФ. Показатели, достигнутые в некоторых регионах (7, 15, 20, 25, 29, 30, 31, 35), приближаются к средним европейским (табл. 6).

Таблица 6

Донорская активность центров координации органного донорства и трансплантации в 2008 году

Центр	Население региона (млн)	Эффективные доноры	Количество доноров на 1 млн населения
МКЦОД	11	135	12,3
ГМУ, Самара	2,1	24	11,4
ГКБ № 1, Омск	1,2	13	10,8
НИИСП (СПб)	4,6	47	10,2
ОКБ, Екатеринбург	1,2	12	10,0
ОКБ, Кемерово	1,8	18	10,0
ОКБ, Новосибирск	1,8	18	10,0
МОНИКИ			
РДКБ	6,7	59	8,8
НИИТиО			
ОКБ, Белгород	0,4	3	7,5
ЛОКБ	1,7	11	6,5
УНЦ Волжский	1,8	11	6,1
ОКБ, Воронеж	2,4	8	3,3
ОКБ, Иркутск	1,2	4	3,3
РКБ, Татарстан	3,7	1	0,3
<i>Итого</i>	41,6	364	8,8

В целом приведенные данные демонстрируют крайне низкий уровень органного донорства в стране, что требует организационных и медицинских решений в определенно обозримые сроки.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Как уже упоминалось ранее, до 2005 года данные по трансплантации почки приводились в регистре Российского диализного общества [2]. Актуализированные данные на 31 декабря 2008 года приведены на рис. 2.

Следует обратить внимание на постоянный рост количества трансплантаций трупной почки, начиная с 2006 года, при остающейся невысокой доле родственных трансплантаций. Далее приводятся данные настоящего регистра, касающиеся трансплантации

почки в отдельных центрах в период 2006–2008 гг. (табл. 7).

Следует отметить позитивную тенденцию к росту количества трансплантаций за анализируемый период. При этом очевидным становится «эффект центра», проявляющийся в снижении доли родственных трансплантаций при развитии посмертного донорства (рис. 3–5).

Обращаясь к рис. 3, необходимо отметить положительную тенденцию в увеличении количества трансплантаций трупной почки в центрах (4, 7, 8, 15, 16, 20, 24), начавших или возобновивших свою деятельность в «посткризисный» период (с 2005 года).

Тем не менее в ожидании развития посмертного донорства в стране действующим центрам трансплантации и вновь организующимся не следует забывать о роли прижизненного донорства при транс-



Рис. 2. Трансплантация почки в период 1998–2008 гг.

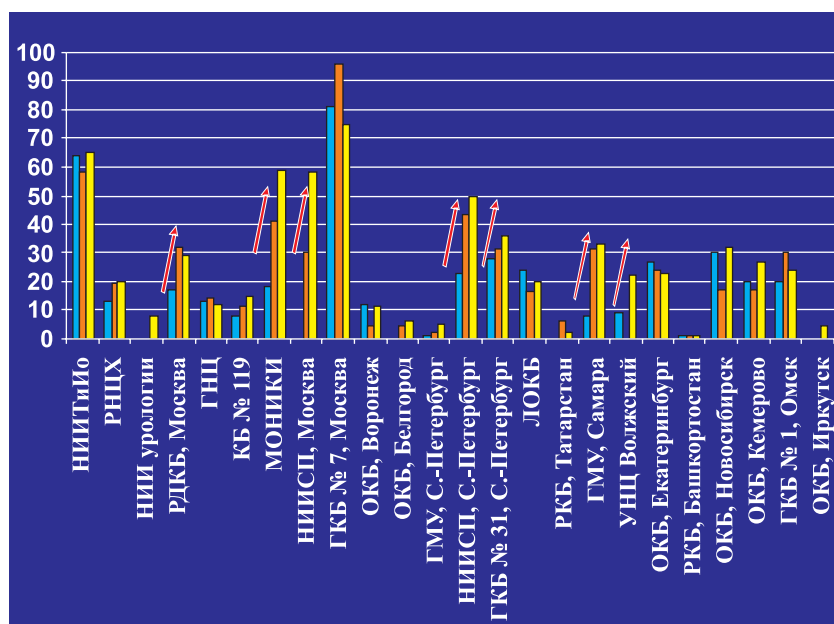


Рис. 3. Трансплантация трупной почки в центрах РФ. Тренды: 2006–2008 гг. (+52,8%)

Таблица 7

Трансплантация почки в РФ

№	Наименование учреждения	2006 г.	2007 г.	2008 г.	%
1	НИИТиИО	98	96	106	8,16
2	РНЦХ	47	60	58	23,40
3	НИИ урологии	0	0	8	
4	РДКБ, Москва	17	32	29	70,58
5	ГНЦ	13	14	12	-7,69
6	КБ № 119	8	11	15	87,50
7	МОНИКИ	18	41	59	227,78
8	НИИСП, Москва	0	30	58	93,33
9	ГКБ № 7, Москва	81	96	75	-7,40
10	НМХЦ им. Пирогова	2	1	0	-100,00
11	ОКБ, Воронеж	12	6	12	0,00
12	ОКБ, Белгород	4	4	6	50,00
13	РНЦРХТ	1	3	1	0,00
14	ГМУ, С.-Петербург	1	4	10	900,00
15	НИИСП, С.-Петербург	24	43	50	108,33
16	ГКБ № 31, С.-Петербург	30	31	38	26,61
17	ЛОКБ	26	19	22	-15,38
18	РКБ, Татарстан	13	12	10	-23,08

№	Наименование учреждения	2006 г.	2007 г.	2008 г.	%
19	ПОМЦ, Н. Новгород	6	5	7	16,61
20	ГМУ, Самара	10	31	34	240,00
21	ГМУ, Саратов	5	6	7	40,00
22	ОКБ, Саратов	3	0	0	0,00
23	ОКБ, Ульяновск	0	2	0	0,00
24	УНЦ Волжский	9	6	31	244,44
25	ОКБ, Екатеринбург	27	24	23	-14,81
26	РКБ, Башкортостан	8	8	9	12,50
27	РДКБ, Башкортостан	3	3	2	-33,33
28	ГКБ СМП № 1, Оренбург	6	6	2	-66,67
29	ОКБ, Новосибирск	32	18	33	3,13
30	ОКБ, Кемерово	20	17	27	35,00
31	ГКБ № 1, Омск	20	30	24	20,00
32	ОКБ, Иркутск	4	4	9	125,00
33	НЦМ, Якутия	7	3	5	-28,57
34	ККБ № 1, Хабаровск	1	0	0	0,00
<i>Итого</i>		556	666	782	40,64

плантации почки. В этом направлении особенно эффективно работают 2 центра (1, 2) (рис. 4). Их опыт доказывает, что количество трансплантаций

почки от живого родственного донора на базе функционирующих отделений уже сегодня может быть увеличено не менее чем в 2 раза.

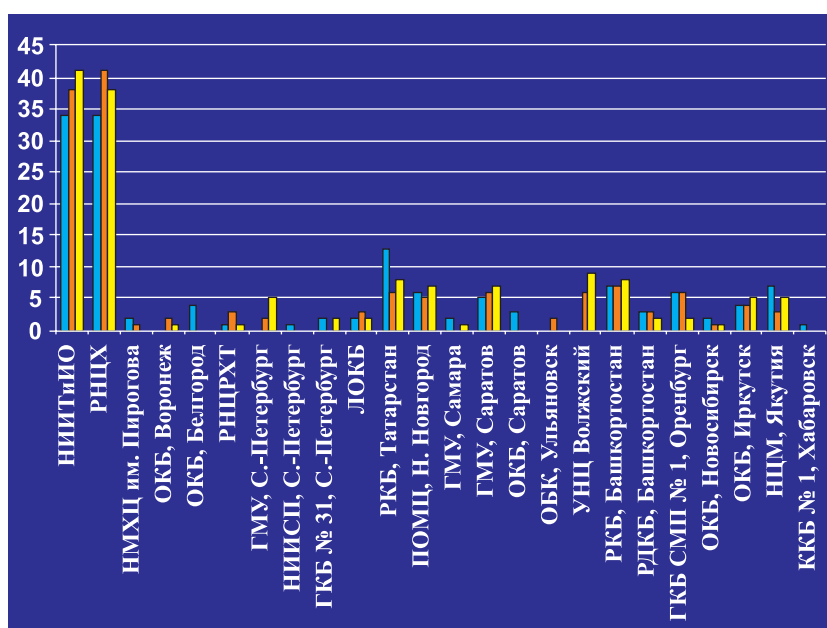


Рис. 4. Родственная трансплантация почки в РФ в 2006–2008 гг.

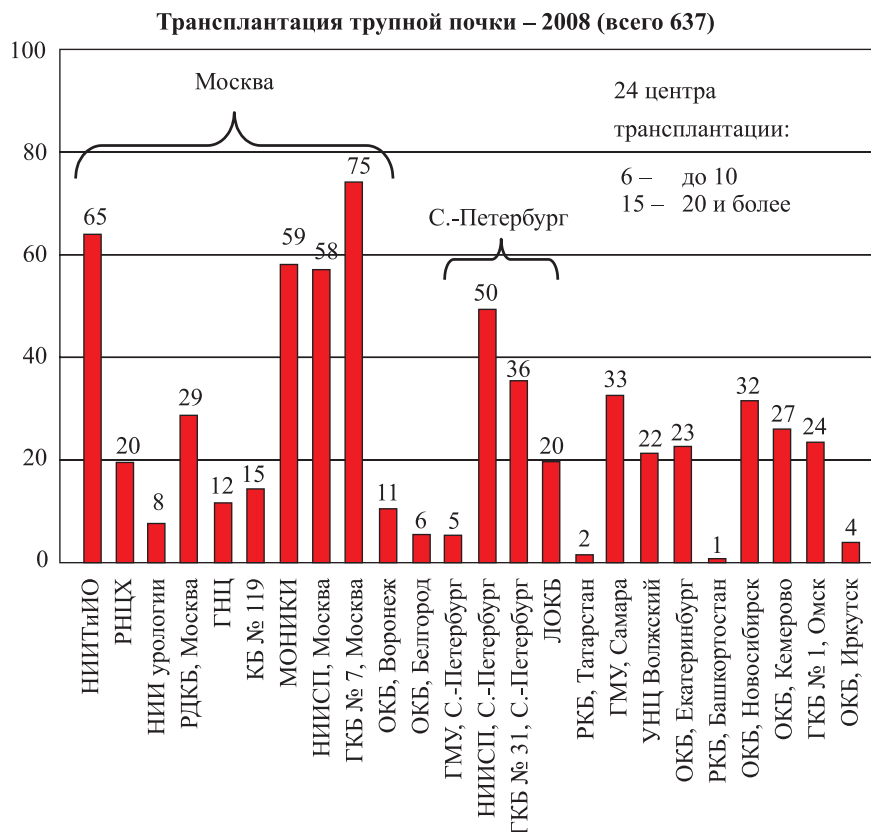


Рис. 5. Активность центров трансплантации, осуществляющих трансплантацию группной почки

Как следует из рис. 5, наибольшее количество трансплантаций группной почки выполняется в Москве и Санкт-Петербурге, где при функционировании нескольких центров трансплантации почки работы по донорству осуществляются координационным центром. Очевидно, что наилучшие качественные результаты трансплантации могут быть получены в центрах, выполняющих не менее 20 операций в год.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ, СЕРДЦА, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как уже отмечалось, только в некоторых регионах деятельность службы органного донорства позволяет развивать программы экстраренальных трансплантаций (табл. 8–10).

Таблица 8

Центры трансплантации сердца и их активность

Наименование учреждения	2006 г.	2007 г.	2008 г.
НИИТиО	10	10	15
НИИПК, Новосибирск	0	6	4
ОКБ, Екатеринбург	1	3	3
ИССХ	0	0	4
<i>Итого</i>	11	19	26

Таблица 9

Центры трансплантации группной печени и их активность

Наименование учреждения	2006 г.	2007 г.	2008 г.
НИИТиО	11	18	18
ОКБ, Екатеринбург	3	5	8
НИИСП, Москва	14	30	29
РНЦРХТ	13	9	15
РНЦХ	2	5	4
ОКБ, Белгород	–	2	3
ГМУ, Самара	–	–	1
<i>Итого</i>	43	69	78

Таблица 10

Центры трансплантации поджелудочной железы и их активность

Наименование учреждения	2006 г.	2007 г.	2008 г.
НИИТиО	2	4	0
НИИСП, Москва	0	0	2
РНЦХ	4	7	7
<i>Итого</i>	6	11	9

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В табл. 11 подведены итоги оказания трансплантологической помощи населению РФ в 2008 году. Полученные результаты при сравнении с зарубеж-

ными показателями (табл. 1, 2) представляются однозначно неудовлетворительными и со всей очевидностью подтверждают тезис о том, что «донорство органов – ключевая проблема отечественной трансплантологии».

Таблица 11

Показатели трансплантации органов в РФ в 2008 году

Россия (142 млн). 2008 г.	
Трупные доноры	364 (2,6/млн)
Трансплантация трупной почки	637 (4,5/млн)
Трансплантация почки от ЖРД	145 (1,0/млн)
Всего трансплантаций почки	782 (5,5/млн)
Трансплантация сердца	26 (0,2/млн)
Трансплантация трупной печени	78 (0,55/млн)
Трансплантация фрагмента печени	47 (0,3/млн)
Трансплантация поджелудочной железы	9 (0,07/млн)

Критический дефицит донорских органов в условиях России носит искусственный характер (это обозначает крайне низкую степень использования потенциальных донорских резервов) и определяется несовершенной формой организации посмертного

органного донорства. Это наглядно иллюстрируется цифрами, представленными на рис. 6. Очевидна необходимость принятия новых решений в области организации органного донорства.

Принятый в предыдущие годы экстенсивный путь развития трансплантологии таких структурных решений не предполагал – создавались все новые и новые центры трансплантации, но число операций, выполняемых ими, оставалось низким из года в год. Задачам сегодняшнего дня должно соответствовать изменение структуры и организации всей трансплантологической помощи, и в первую очередь службы органного донорства, в рамках единой национальной программы.

Специфика трансплантологии как мультидисциплинарной отрасли клинической медицины требует выработки и внедрения унифицированных подходов к проблеме донорства на всей территории России с эффективным распределением ответственности и обязанностей между всеми участниками процесса (трансплантологи, врачи-реаниматологи, руководители лечебных учреждений, в которых осуществляются работы по органному донорству). В этой связи рабочей группой, возглавляемой главным внештатным специалистом-трансплантологом Минздравсоцразвития РФ С.В. Готье, разработаны проекты порядков, регламентирующих деятельность трансплантационных центров по изъятию донорских органов, а также участие в этом процес-

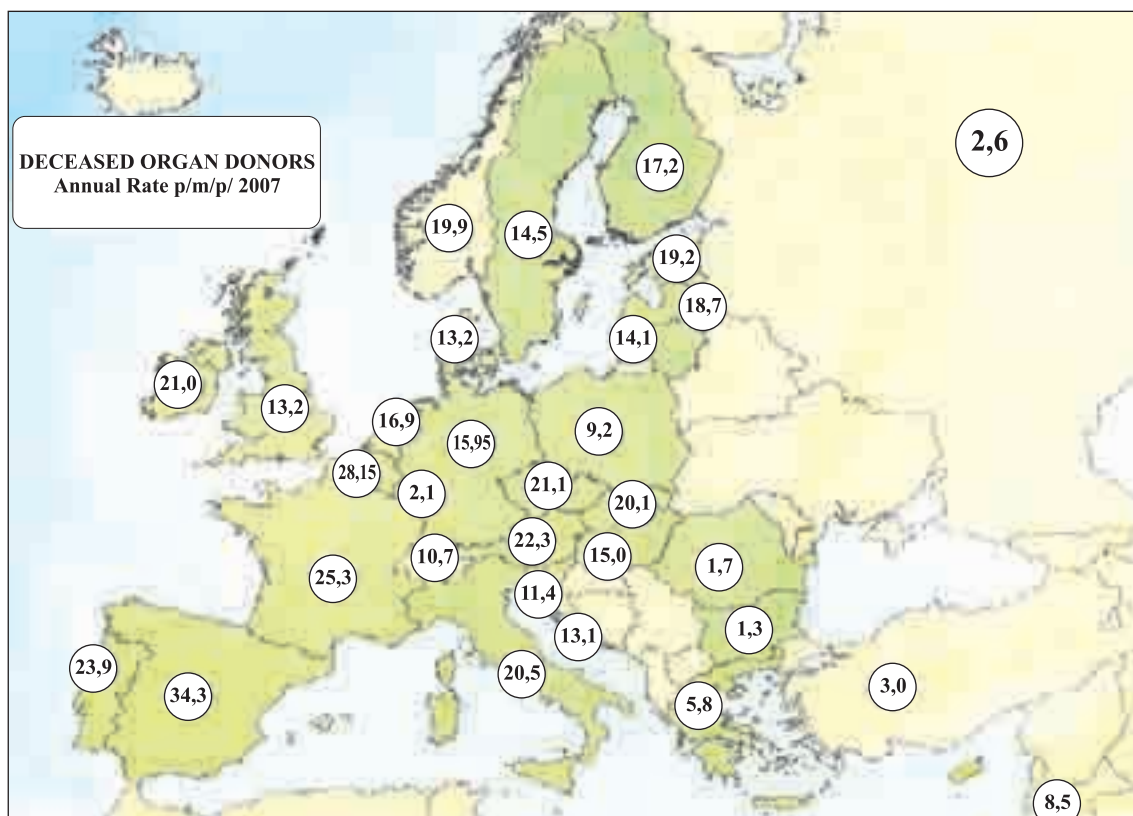


Рис. 6. Количество эффективных доноров на 1 млн населения в России и странах Европы

се лечебно-профилактических учреждений, в которых эта деятельность осуществляется (направлены в Минздравсоцразвития РФ). Утверждение новой нормативно-правовой базы, безусловно, будет способствовать интенсивному и экстенсивному развитию органного донорства

Необходимо учесть, что при современном уровне развития отечественного здравоохранения диагностика смерти мозга доступна большинству скорпомощных стационаров, а потому отказ органов управления здравоохранением, администраций лечебно-профилактических учреждений от участия в работе по посмертному органному донорству следует рассматривать как неоказание помощи пациентам, нуждающимся в пересадке органов.

Необходимо признать ключевую роль анестезиологов-реаниматологов в развитии органного донорства.

Основой эффективного органного донорства является система трансплантационной координации. Трансплантационная координация – медицинская деятельность по обеспечению эффективной функциональной взаимосвязи между стационарами – донорскими базами и трансплантационными центрами в целях обеспечения доступности и качества трансплантационной помощи (трансплантации органов). Сутью трансплантационной координации является четкое разграничение профессиональных обязанностей врачей разных специальностей в воп-

росах диагностики смерти мозга и организации практических мероприятий донорства.

Главным действующим лицом системы трансплантационной координации должен стать госпитальный трансплантационный координатор.

В заключение авторы еще раз выражают благодарность всем участникам регистра и приглашают к дальнейшему сотрудничеству.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Багненко С.Ф., Логинов И.В., Скворцов А.Е. и др.* Трансплантационная координация как эффективная форма органного донорства // IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова: Тезисы докладов. М., 2008. С. 326–327.
2. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 1. С. 6–85.
3. *Минина М.Г.* Практические аспекты трансплантационной координации в Москве // IV Всероссийский съезд трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова: Тезисы докладов. М., 2008. С. 344–345.
4. International figures on organ donation and transplantation – 2007 // Newsletter Transplant. 2008. Vol. 13. № 1. P. 13–14.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ. НАПРАВЛЕНИЕ В КОНСЕРВАЦИИ ИЛИ НОВАЯ ПАРАДИГМА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ?

Багненко С.Ф.¹, Мойсюк Я.Г.², Скворцов А.Е.¹, Резник О.Н.¹

¹ ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

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

В статье анализируются причины дефицита донорских органов, определяются перспективы расширения донорского пула за счет расширения критериев приемлемости. Подробно освещается роль ишемии-реперфузии в трансплантации органов, описываются принятые стратегии редукции последствий ишемически-реперфузионной травмы донорских органов, приводятся обширные литературные данные о роли перфузионных методов консервации в современной трансплантации органов. В статье обосновывается необходимость влияния на качество донорского органа до осуществления трансплантации, дается ряд теоретических положений изменения практики консервации органов для обеспечения доступности трансплантации населению.

Ключевые слова: доноры с расширенными критериями, ишемия-реперфузия, аппаратная перфузия донорских органов

REHABILITATION OF ORGAN FROM DECEASED DONORS. NEW PRESERVATION TREND OR NEW PARADIGM IN TRANSPLANTOLOGY?

Bagnenko S.F.¹, Moysyuk Y.G.², Skvortsov A.E.¹, Reznik O.N.¹

¹ State Research Institute for Emergency named after I.I. Djanelidze, Saint-Petersburg

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

The article is dedicated to the main problem of transplantology which is shortage of acceptable donors' organs. The tendency of expanding the donor's pool should include policy of prevention and reduction the ischemia-reperfusion trauma of donor's organs. The crucial role of machine perfusion in pretransplantation improving organs quality is highlighted. The large review of literature is listed in order to state several new approaches in modern preservation trend. The definition of organ preservation is given as well as new strategy in organ acceptance is grounded.

Key words: expanded criteria donors, ischemia-reperfusion, machine perfusion

Постановка вопроса содержит в себе решение его в неявном виде...

Л.Н. Гумилев

Развитие трансплантологии в своем становлении прошло несколько стадий. Первоначально развитие шло по пути освоения и разработки хирургических

приемов трансплантации органов. Приоритет создания основных принципов и технологии пересадки органов принадлежит отечественным ученым

Статья поступила в редакцию 15 июня 2009 г.

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

Ю. Вороному и В. Демихову [14]. Следующим этапом развития трансплантации явилась проблема преодоления тканевой несовместимости. Революционные, хорошо известные открытия конца XX века в области иммуносупрессии [1, 96] перевели в иную качественную плоскость результаты пересадки органов [69]. В целом после открытия основных способов подавления иммунного ответа в перспективах развития трансплантации остался нерешенным основной вопрос. Массовыми, доступными операции трансплантации органов не могут быть на современном этапе из-за дефицита донорских органов. Недостаток донорских органов носит глобальный характер [96] и ограничивает доступность трансплантаций.

Согласно литературным данным, дефицит донорских органов может быть истинным и искусственным, причины его необходимо делить на частные и общие. К частным причинам относятся особенности оказания экстренной помощи в разных странах – так, указывается неуклонное снижение доли доноров со смертью мозга, погибших от ЧМТ, в странах Евросоюза, с 43 до 35% [82], – распределения донорских органов [122], особенности организационного свойства и т. д. К общим причинам дефицита донорских органов относятся проблемы соответствующей организации донорского процесса, а наиболее важными нам представляются проблемы этического свойства, отражающие ожидаемую неготовность большинства населения планеты к рутинному, выполняемому «по умолчанию», с испрошенным согласием или без него, изъятию донорских органов после смерти индивида для клинической трансплантации [83].

На начальных этапах развития трансплантации гарантия положительного исхода пересадок обеспечивалась идеальным качеством донорского органа и самого донора. По понятным причинам все трансплантаты не могут быть идеального качества, и с середины 90-х годов изменяются критерии отбора и приемлемости трансплантатов, изменяется стратегия их дооперационной селекции, заготовки, распределения и консервации. Снижение количества доноров со смертью мозга и критическая нехватка донорских органов в целом создают в настоящее время предпосылки для использования альтернативных источников донорских органов [39, 44]. В литературе такие органы также называют *organs from the expanded criteria donors*, а также «органы от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, или асистолических доноров (АСД)» [31, 62, 100].

Однако в довольно большом числе публикаций встречается сдержанное отношение к результатам пересадок органов от таких доноров [4, 63, 64, 66, 110]. Почему же в ряде случаев, такие донорские органы являются, по мнению некоторых авторов, «органами второго сорта»?

Основными ограничениями жизнеспособности трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, являются ишемически-реперфузионные повреждения. Эти повреждения ослабляют также потенциал восстановления таких органов, в которых уже есть прижизненные дегенеративные изменения, связанные с возрастом пациента (фиброз интерстиция, гломерулосклероз, атеросклеротическое поражение артериол) и предшествовавшие гибели пациента, ставшего донором органов.

ИШЕМИЯ-РЕПЕРФУЗИЯ

Наиболее значимым фактором, снижающим широкое использование донорских органов, является повреждающий эффект ишемии, или так называемого каскада ишемически-реперфузионных повреждений [61, 98, 111].

Отсутствие почечного кровотока, недостаток кислорода приводят к прекращению аэробного окисления глюкозы и жирных кислот. В аэробных условиях происходит дефосфорилиция нуклеотидов и катаболизм аденозинмонофосфата до аденозина, инозина и гипоксантина, происходит истощение всего пула нуклеотидов [3, 9, 10, 13, 56]. Прекращение синтеза АТФ в ишемизированной клетке ведет к угнетению деятельности калий-натриевой помпы – нарушается внутриклеточный баланс жидкостей и ионов: хлор, кальций и вода диффундируют в клетку, а калий и магний – из нее. Возникает отек и набухание клетки, снижается концентрация внутриклеточного калия и магния, а возрастание концентрации внутриклеточного кальция активирует фосфолипазу А, лизирующую мембраны клеток. Наступает дезинтеграция мембран органелл и самой клетки [17, 56, 98, 112]. Возрастает концентрация лактата и других недоокисленных продуктов вследствие возникающего анаэробного гликолиза, что приводит к снижению клеточного рН и нарушению целостности лизосомальных мембран с высвобождением лизосомальных ферментов. Последние разрушают связи транспортных белков (трансферрин, ферритин) с входящими в их структуру ионами металлов (железо, медь). В течение нескольких минут в ишемизированных тканях накапливается большое количество гипоксантина и ксантиноксидазы. Это первая фаза ишемически-реперфузионных повреждений [60, 61, 98].

Следующая фаза, реперфузионная, наступает после возобновления кровотока в пересаженном органе. Высвободившиеся ионы металлов и кальция играют роль катализаторов в окислении гипоксантина (продукт распада АТФ) под влиянием ксантиноксидазы, а это приводит к лавинообразному увеличению свободных радикалов после ре-

перфузии [119]. Разрушительная роль свободных радикалов в разрушении органических структур клеток и клеточных органелл хорошо известна [17, 70, 112].

При анализе литературы, посвященной природе ишемически-реперфузионных осложнений, обращает внимание дивергенция акцентов в определении авторами значения того или иного фактора. В работах кардиохирургов в основном освещается роль мобилизации лейкоцитов и лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий при ишемии и реперфузии миокарда [16, 38, 57, 99]. Однако, как видно из приведенных выше популярных и часто цитируемых источников, основную роль в повреждающем влиянии ишемии-реперфузии на трансплантат большинство авторов-трансплантологов видят в истощении энергетических ресурсов органа и обусловленной этим микро- и макроструктурной дезинтеграции органа [17, 60, 112].

Внимательный анализ литературы, посвященной проблемам проведения операций на остановленном сердце с применением искусственного кровообращения, показывает, что на современном этапе трансплантологами недостаточно оценена роль лейкоцитов в повреждении трансплантата на всех этапах его получения. У доноров со смертью мозга, как показано рядом работ [81, 95, 101, 116], и у доноров с необратимой остановкой кровообращения в силу нестабильности гемодинамики и замедления кровотока повреждение эндотелия и активация лейкоцитов происходят еще до изъятия и носят универсальный характер. Повреждение трансплантата происходит при этом еще до начала консервации, и тем более до повторного запуска кровотока [44, 58, 62, 104]. Таким образом, недооценивается состояние сосудистого русла органа в контексте возобновления кровотока.

Каковы же основные этапы мобилизации лейкоцитов при ишемии, что при этом является мишенью их мобилизации?

Продуцируемые ишемизированным эндотелием молекулы адгезии, такие, как ICAM-1, VCAM-1, P-селектин и E-селектин, приводят к связыванию полиморфноядерных лейкоцитов с поверхностью самого эндотелия – происходит адгезия к стенке кровеносного сосуда и друг с другом [15, 45]. Адгезия представляет собой первый этап процесса миграции лейкоцитов из сосуда в окружающие ткани. Низкое давление крови при гипотонии, замедленный кровоток уменьшают так называемое напряжение сдвига – силу трения крови о стенки сосуда, что способствует актам адгезии. Первая стадия адгезии заключается в выходе лейкоцита в пристеночный слой плазмы микрососуда, где происходит своеобразное «перекачивание» лейкоцита по внутренней стенке сосуда в направлении дви-

жения крови (rolling). Далее движение лейкоцитов все более замедляется (activation). Затем лейкоциты фиксируются к стенке сосуда (firm adhesion), после чего содержимое клетки «переливается» с помощью интегринов, разновидности молекул рецепторов CD11b/CD18b [6], через поры в стенке сосуда в окружающие сосуд ткани (transendotelial migration) и инфильтрирует весь орган, его паренхиму и интерстиций в целом [33, 52, 53, 70]. Массовая адгезия лейкоцитов к стенкам сосудов и друг к другу приводит в конечном счете к образованию крупных лейкоцитарных конгломератов, которые закупоривают просвет сосудов и резко ухудшают венозный отток. В поперечнике конгломераты достигают порой 20–50 мкм [6]. Лейкоцитарные конгломераты не являются тромбами в их классическом понимании. В них отдельные лейкоциты довольно сильно фиксированы друг к другу, но сами лейкоцитарные конгломераты разных размеров иногда слабо фиксированы к стенке сосуда, и поэтому через несколько минут после образования они смываются кровью и уносятся в более крупные сосуды [70]. Однако в терминальные периоды кислородного голодания тканей конгломераты сохраняются, по выражению одного из авторов, они останавливают «поезда эритроцитов», возникают лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. Лейкоцитарные конгломераты достигают «огромных» размеров (до 80 мкм), что приводит к окклюзии сосудов все большего диаметра и к их деформации. Этим впоследствии объясняется трудность или невозможность восстановления микроциркуляции при глубокой гипоксии [29]. Наибольшее значение при этом имеет время нестабильной гемодинамики, тепловой ишемии, и происходящая при этом «мобилизация лейкоцитов», имеющая мишенью микроциркуляторное русло и эндотелий органа [6, 52, 78]. После запуска кровотока активированные нейтрофилы становятся главным источником продукции свободных радикалов и ферментов лизиса.

Другим критическим аспектом агрессии лейкоцитов является их участие в презентации антигенной информации прямым и непрямым путем. Существует отчетливая связь между тяжестью ишемически-реперфузионного повреждения трансплантатов и частотой кризов отторжения. Чем больше «рекрутировано» лейкоцитов донора, тем вероятнее криз отторжения в трансплантате, происходит пересадка не только органа, но и лейкоцитов донора, являющихся основным прямым источником антигенной информации. Подключается эффекторное воздействие активированных Т-лимфоцитов. Возникают сценарии осложнений, которые включают в себя неспецифические воспалительные и иммунологические конфликты, приводящие к утере трансплантата

в разные сроки в зависимости от степени выраженности перенесенной ишемически-реперфузионной травмы [51].

Таким образом, на наш взгляд, в снижении функциональных резервов донорского органа наиболее значимым является не только истощение энергетических запасов тканей в не снабжаемом кровью органе. Недостаточно оценена редукция потенциала восстановления энергетического резерва из-за блокирования микроциркуляторного русла конгломератами лейкоцитов. Необходимо подчеркнуть, что в поврежденном органе при ишемии возникает «шунтирующий кровоток», т. е. при обычной гипотермической консервации консервирующий раствор проникает не во все участки органа, так как многие из них «выключены» конгломератами лейкоцитов и тромбоцитов, то же самое происходит и после запуска кровотока – кровь неадекватно снабжает орган.

Проникновение лейкоцитов сквозь эндотелиальную стенку в окружающие ткани и возникновение некупируемого отека, который прогрессивно усиливается после реперфузии, акселерация всего арсенала иммунного ответа реципиента являются основными этапами в ишемически-реперфузионной травме органа.

В нынешнюю эпоху эффективной иммунносупрессивной терапии судьба донорских органов, в том числе вероятность отказа от их пересадки, определяется в большей степени ишемически-реперфузионной травмой, возрастом и предшествующим хроническим повреждением органов, а не вероятным острым отторжением [47]. Кроме того, синергическое взаимодействие между неиммунными и иммунными механизмами повреждения трансплантата снижает иммунологическую толерантность органа [22], запускаются программы хронического Т- и В-клеточного отторжения органа, апоптоза и развития аллоатеросклероза в трансплантате. Это комплексное повреждение приводит в последующем к возникновению стойкой хронической дисфункции трансплантатов и к утрате их функции [52, 53, 56, 60, 61].

Сегодня оправданное стремление трансплантологов избежать неблагоприятных исходов пересадок ограничивает круг использования доноров с расширенными критериями.

Каким же образом можно воздействовать на орган с целью улучшения его характеристик до трансплантации и таким образом увеличить число приемлемых доноров? Как минимизировать ишемически-реперфузионное повреждение? Как достичь реабилитации таких донорских органов перед трансплантацией?

В современном арсенале технологий консервации органов известен способ воздействия на до-

норский орган после его эксплантации – это метод аппаратной перфузии.

ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРФУЗИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В КОНСЕРВАЦИИ ОРГАНОВ

Интерес к перфузии органов появился давно. Первое сообщение о возможности искусственной перфузии органов датируется 1812 г., когда J. Cesar-LeGallois предположил, что можно заменить сердце на систему-насос, способную непрерывно доставлять артериальную кровь или другое альтернативное жидкое вещество для сохранения жизнеспособности изолированной части тела (приводится по Rodríguez-Martínez D. et al., 2008) [93]. В 1890 г. С. Jacobi изобрел комплекс системы перфузии почек, которая оксигенировала кровь путем непосредственного пропускания воздуха через поток крови в «геликоидном» резервуаре (там же).

В 1934 г. выдающийся отечественный ученый С. Брюхоненко получил патент на изобретение аппарата искусственного кровообращения (АИК), успешно примененного при операциях на открытом сердце в эксперименте более чем у 260 собак совместно с другим отечественным ученым Н. Теребинским (1880–1959) [59]. В мае 1953 г. John Heysham Gibbon (1903–1973), используя идеи С. Брюхоненко, выполняет первую в мире успешную операцию на открытом сердце с использованием АИК у человека [93].

Alexis Carrel осуществил прорыв в области не только сосудистой хирургии, но и в области консервации органов. Основные его воззрения в соавторстве с С. Lindberg изложены в монументальном труде – «The Culture of Whole Organ» [30]. В 1930 г. они описали применение объединенной системы – магнитного насоса и оксигенирующей камеры – для перфузии почек [94], а в 1935 г. сконструировали замкнутую систему, состоящую из стеклянных трубок, подходящих для жидкостных сред аппарата, которые могли бы поддерживаться в стерильных условиях [68]. В 1937 г. сообщается о поддержании жизнеспособности в изолированной щитовидной железе в течение дней и недель, описывается начало секреции в изолированном перфузируемом органе гормонов щитовидной железы в ответ на стимуляцию [86].

Революционной фигурой в развитии органной перфузии был Folkert Belzer. В 1967 г. он описал возможность перфузии изолированных почек в эксперименте в течение 24 часов, акцентировав внимание на том, что повреждение клеток в результате такого вида консервации менее выражено и является обратимым [19]. Классическими являются его труды по созданию аппарата для проведения перфузии

почек и публикации, посвященные первым результатам такого вида консервации [18, 20].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что основные принципы пересадки органов были разработаны отечественными учеными – Ю.Ю. Вороным, В.П. Демиховым, С.С. Брюхоненко, В.И. Шумаковым. Именно В.И. Шумакову [9, 10] принадлежит приоритет применения при консервации разработки отечественных переносных и стационарных перфузионных аппаратов АКО-3 для консервации органов в 1970 г.

В настоящее время существует два принципиально важных метода консервации почек: гипотермическая консервация и аппаратная гипо- и нормотермическая перфузия органов.

Развитие перфузионной технологии позволяет теперь проводить диагностическое мониторирование параметров перфузии органов [2, 71, 72], управлять состоянием микрососудистого русла органа (объем потока, скорость потока, резистивный индекс) [103], удлинять время (более 24 часов) консервации [28], значительно снижать частоту возникновения отсроченной функции [58, 81, 80, 117], создавать резерв времени для поиска оптимального реципиента и предоставлять возможность выполнения патоморфологического исследования трансплантата для определения его пригодности к пересадке [54, 89, 95].

Необходимо отметить, что в литературе можно найти данные о спорах вокруг эффективности применения аппаратной перфузии. В предыдущие годы было выполнено немало работ, посвященных обсуждению тех или иных выгод применения аппаратной перфузии или простого холодового хранения в практике трансплантации органов [58, 77, 81]. Сторонники традиционного бесперфузионного способа консервации донорских органов указывали на дороговизну и сложность метода. Лишь с появлением реального дефицита донорских органов и актуального интереса к донорам с расширенными критериями появилось много работ, свидетельствующих о преимуществах применения перфузионного вида консервации [44, 54, 55, 58, 71, 77, 88, 93, 95, 96, 100, 111, 114]. Современные средства и методы перфузионной консервации позволяют улучшить качество трансплантата на предтрансплантационном этапе, что предоставляет возможность использования органов, которые ранее признавались непригодными для трансплантации. В наши дни многие исследователи обоснованно полагают, что преимущества использования аппаратной перфузии особенно заметны при работе с органами, полученными от асистолических доноров, от доноров с расширенными критериями [2, 28, 54, 75, 77].

С появлением первых сообщений об успешном применении аппаратной перфузии почек от асистолических доноров вырос интерес к перспективам применения аппаратной перфузии и в отношении других органов [48, 32, 77, 93, 106]. На основе исследований, проводимых по аппаратной перфузии почек, была создана система машинной перфузии печени, позволившая улучшить результаты трансплантаций не только от доноров со смертью мозга, но и от асистолических доноров [21, 41, 105]. В конце 60-х годов XX века F. Belzer et al. (1970), M. Slapak et al. (1967) и L. Brettschneider et al. (1969) проводили исследование с постоянной гипотермической аппаратной перфузией печени в эксперименте и получили равные или даже лучшие результаты, чем при консервации методом статической гипотермии [21, 25, 105]. В 1986 году A. D'Alessandro et al., а позднее В. Pienaar et al. (1990) осуществили первую пересадку печени собаке после 72 часов консервации методом аппаратной перфузии в эксперименте [37, 87]. Однако 20 лет назад результаты данных исследований не получили должного распространения и применения в клинической практике. Связано это, по нашему мнению, с недостаточной практикой использования в то время доноров с расширенными критериями.

В этой связи следует констатировать, что на сегодняшний день использование аппаратных способов консервации органов серьезно отличается от замыслов 60–70-х годов, теперь аппаратные методы не только позволяют увеличивать сроки хранения органов, но и проводить селекцию и диагностику органов, влиять на состояние сосудистого русла органа. Стали очевидными и преимущества аппаратной перфузии, и новые ее задачи [2, 28, 48, 72, 74, 103, 113].

По данным ряда обширных обзоров [54, 58, 71, 77, 95, 111], в современной практике донорства определяется два принципиальных направления применения аппаратной перфузии: экстракорпоральная перфузия целого региона *in situ*, например, абдоминального, с применением аппарата искусственного кровообращения, и аппаратная перфузия отдельных органов *ex vivo*, с применением органоспецифичных аппаратов [32, 34, 36, 41, 42, 46, 48, 55, 67, 72, 103, 107, 109, 117, 120].

В перфузии печени, например, применяется термин «рециркуляция» и «реперфузия» [117], речь в этом случае идет сначала о перфузии донорской печени аутологичной кровью с различными модификациями, а затем о перфузии печени в аппарате для консервации с обеспечением потока через систему воротной вены и через артериальное русло [102]. Все больший интерес вызывают программы нормотермической перфузии донорских органов [24,

36, 54, 55, 77, 79], что является не совсем традиционным способом консервации, так как основным ее принципом долгое время считалось понижение кислородного запроса тканей за счет охлаждения [24]. Некоторые авторы считают, что применение нормотермической перфузии способно восстановить энергетический и функциональный потенциал поврежденного ишемией органа, в частности печени [55].

В современной литературе появляются сообщения о результатах применения аппаратной перфузии «поврежденных» донорских органов с удовлетворительными послеоперационными результатами. Сигнальной, отражающей общую тенденцию научного поиска стоит считать в этом аспекте статью G. Kootstra et al. «Repair of damaged organ *in vitro*», опубликованную в 2004 году [23].

Основной целью применения всех этих сложных способов аппаратной перфузии органов, как в теле донора, так и *ex vivo*, как в эксперименте, так и в клинике, явилось стремление улучшить состояние донорского органа перед трансплантацией. При этом основными факторами, способствующими такому улучшению трансплантатов, можно считать «отмывку» микроциркуляторного русла от лейкоцитарных масс, купирование отека эндотелия за счет проточного вымывания недоокисленных продуктов анаэробного гликолиза, «деактивацию» эндотелия – то есть проведение своеобразной «подготовки» трансплантата к запуску кровотока.

Дефицит донорских органов часто бывает обусловлен возникновением экстренных ситуаций в клинической практике, когда необходимо решать, пригоден донорский орган к трансплантации или нет, есть ли возможность предоперационной оценки качества и перспектив органа. Сомнения принято решать в пользу потенциального реципиента – к пересадке предоставляются только органы идеального и стандартного качества, именно поэтому их число и ограничено, а органы, качество которых может быть поставлено под сомнение, отвергаются. Между тем аппаратная перфузия трансплантатов является методом действенного определения пригодности трансплантатов и воздействия на донорский орган после прекращения в нем кровообращения.

МОЖНО ЛИ «ОЖИВИТЬ И УЛУЧШИТЬ» ДОНОРСКИЙ ОРГАН?

Использование перфузионных технологий создает предпосылки не только для увеличения сроков хранения трансплантата, но и для фармакологической и аппаратной «реабилитации» поврежденного донорского органа в ишемическом периоде (от момента остановки сердца донора до момента пуска

кровотока при пересадке). Приведем данные литературы о достигаемых в лабораториях и клиниках результатах с учетом вида перфузируемого органа.

ПОЧКИ

Наиболее изученным является влияние аппаратной перфузии на результаты пересадок почек. И здесь первоначальный скептицизм, вызванный относительной дороговизной метода [118, 121], отступает на второй план. В обширном исследовании J.D. Schold et al. (2005), основанном на анализе 10-летних (с 1994-го по 2003 год) результатов трупных почечных трансплантаций в США с использованием аппаратной перфузии (98736), авторы пытаются ответить на вопрос, когда применение аппаратной перфузии наиболее эффективно. Оказалось, что использование почек доноров со стандартными критериями после аппаратной перфузии равно таковому для таких же почек, не подвергавшихся перфузии, – 92,9 и 92,5% соответственно. А в группах почек от доноров с расширенными критериями разница была существенно выше: почки после аппаратной перфузии были трансплантированы в 70,1% случаев, а без перфузии – в 58,9%. Развитие отсроченной функции почек в группе с аппаратной перфузией отмечено в 19,6%, а в группе с бесперфузионной консервацией – в 27,6%.

G. Bumgardner et al. (2007) высказывают в публикациях предположения о том, что с использованием аппаратной перфузии маргинальных почек можно достигнуть не только низкого процента отсроченной функции и первично не функционирующих трансплантатов, но также можно уменьшать степень ишемически-реперфузионной травмы, изменять иммуногенность донорского органа и способствовать восстановлению функционального резерва тканей [28].

M. Nicholson et al. (2008) были определены гистологические и биохимические маркеры ишемически-реперфузионной травмы в зависимости от времени первичной тепловой ишемии в условиях изолированной перфузионной системы с цельной кровью. По результатам проведенного исследования была четко определена зависимость между временем тепловой ишемии и функцией почек, которая коррелирует с уровнем специфических маркеров (каспаза-3, 8-изопростан, карбонил), что, по мнению ученых, может стать моделью оценки функционального состояния трансплантата [85].

По данным некоторых авторов, использование продолженной гипотермической аппаратной перфузии при работе с почками, полученными от доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, в сравнении со стандартной холодной консервацией дает лучшие результаты в раннем послеопераци-

онном периоде и связано с высокой годичной выживаемостью трансплантата – более 94 % [42].

Использование нормотермической экстракорпоральной аппаратной перфузии с мембранной оксигенацией *in situ* у асистолических доноров, по данным некоторых авторов, способно увеличить донорский пул не менее чем на 30% [73]. Результаты пересадок и функциональное состояние таких донорских органов эквивалентны органам, полученным от доноров со смертью мозга, и ассоциированы с низким уровнем первично не функционирующих органов и отсроченной функцией трансплантата. Так, по данным M. Gravel et al. (2004), частота отсроченной функции при использовании методики, приведенной выше, составила 11% в пределах одного центра за трехлетний период наблюдения [46].

M. Metcalfe, M. Nicholson et al. (2002) в эксперименте сравнили функциональное состояние свиных донорских почек, консервированных с использованием пульсовой перфузионной системы с оксигенированной аутологичной кровью в условиях нормотермии, удаления активированных форм лейкоцитов и аппаратной гипотермической перфузии. Была доказана эффективность такого метода по улучшению состояния органов [79].

T. Minor et al. (2005) приводят данные применения оксигенации НТК при низкотоочной аппаратной перфузии в сравнении с использованием раствора Belzer'a в аппарате и при стандартной холодной консервации. При этом было показано, что применение оксигенированного раствора при низкотоочной (0,2–0,3 мл/мин) аппаратной перфузии с использованием как одного, так и другого раствора в равной степени улучшает функцию почечного трансплантата и является обоснованным при работе с почками, полученными от асистолических доноров [80].

Существуют и фармакологические приемы при проведении аппаратной перфузии органа. Применение простагландина E₁ (PGE₁) в процессе аппаратной консервации достоверно улучшает гидростатические перфузионные характеристики и снижает риск возникновения отсроченной функции трансплантата от доноров с расширенными критериями, а добавление того же компонента в UW при статической холодной ишемии не влияет на раннюю функцию трансплантата [76].

Активно в последнее время разрабатывается применение при аппаратной перфузии почек газообразных агентов, таких как NO, CO, O₂. По данным F. Gage et al. (2003), применение малых доз NO (химический донор NO – S-нитрозоглутатион – GSNO), NOS-ингибитор (N-омега иминоэтил-L-лизин; L-NIL) в сочетании с ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы, при аппаратной перфузии донорских почек достоверно уменьшает перфузионное сопро-

тивление и уменьшает кислородную потребность почечной ткани [43]. Объединяет описанные выше способы улучшения функции трансплантатов способ доставки лекарственных средств и воздействия на эндотелиальную выстилку – аппаратная перфузия органа.

ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ В КАРДИОТОРАКАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Первыми роль лейкоцитов при обсуждении результатов пересадок отметили трансплантологи, выполняющие трансплантации легких [92]. Применение лейкоцитарных фильтров, унаследованное ими из приемов кардиохирургии, привело к значимому улучшению результатов пересадок легких, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [90, 91, 95].

В 2007 году в публикации S. Steen et al. [108] сообщается о впервые выполненной пересадке поврежденного контузионного легкого, от использования которого вначале отказались на основании анализа информации о доноре и внешнего вида изъятых легких. После того как была проведена диагностика и «лечение» легких с помощью перфузии Perfadex (Vitrolife AB) и локальной экстракорпоральной оксигенации в течение 17 часов, выполнялась повторная аппаратная оценка трансплантата. Результатом ее стала пересадка этого легкого реципиенту 70 лет с удовлетворительными послеоперационными результатами. Исследованием, проведенным этой же группой авторов, была показана возможность использования легких, полученных от доноров с расширенными критериями, в частности от асистолических доноров. Непременным условием пересадки таких легких является оценка функционального резерва донорских органов в процессе аппаратной перфузии *ex vivo* [35, 36, 106, 107, 109]. В 2009 году появляется сообщение уже о серии пересадок (6 из 9) легких, вначале отвергнутых хирургами как непригодных и успешно трансплантированных после тестирования и лечения – «аппаратного восстановления» функции дыхания и газообмена.

Созданы, пока в эксперименте, системы аппаратной перфузионной консервации сердечных трансплантатов, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения [32].

ПЕРФУЗИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В 2004 году J. Guarrera, B. Arrington and M. Kinhabwala осуществили пересадку печени человеку после консервации методом аппаратной перфузии донорского органа [48].

Тема аппаратной перфузии печени в литературе представлена широко, в основном экспериментальными данными [28, 37, 48, 49, 87, 97, 102, 105]. Некоторые авторы приводят результаты экспериментальных исследований применения аппаратной субнормотермической (20 °С) перфузии стеатотической печени в сравнении с простой холодной консервацией, при которых было установлено, что применение исследуемого метода достоверно улучшало морфологию гепатоцитов, увеличивало уровень вырабатываемого гликогена и характеризовалось низким уровнем свободных кислородных радикалов, выделяемых синусоидальными клетками печени. Было отмечено также, что улучшение функции клеток и высвобождение специфических печеночных ферментов совпадало с таковым при холодной консервации нестеатотической печени [115]. По данным проводимых исследований, последовательное применение холодной перфузии, а затем нормотермической аппаратной перфузии печени, значительно улучшает результаты трансплантации при использовании такой методики в работе с асистолическими донорами (с временем тепловой ишемии 45 мин), в отличие от статической холодной консервации с применением UW [113]. Инсуффляция кислородом печеночного трансплантата через полую вену значительно улучшает функцию печени в сочетании с супероксидом (SOD, 600 ед./мл) или таурином (0,5 мг/мл), которые одинаково эффективно снижают перекисное окисление липидов, высвобождают ферменты и реперфузионные расстройства, а также увеличивают выработку желчи [65]. По данным некоторых авторов, применение в процессе аппаратной консервации печени интерлейкина-6 (IL-6) достоверно снижает степень ишемического холангита и, как следствие, стриктур холедоха в послеоперационном периоде у доноров с расширенными критериями [40].

Заключая краткий обзор этого обширного материала, необходимо привести упоминание о публикации A. Brolese et al. (2003). В ней сообщается о редком случае, отражающем намечающиеся тенденции в современном органном донорстве. Посмертными донорами стали погибшие под снежными завалами люди: один донор – пострадавший, найденный под снегом после 1 часа сердечно-легочной остановки, вторым донором стала 49-летняя женщина, извлеченная из-под снега через 1 час 12 минут. Изъятие органов у доноров было выполнено после 3-дневной перфузии с использованием аппарата искусственного кровообращения. Необходимо отметить, что органы перфузировались до тех пор, пока не были достигнуты удовлетворительные перфузионные характеристики. Спустя 3 дня был произведен мультиорганный забор и произведена пересадка пожилому реципиенту с удовлетворительными послеоперационными результатами [26].

КОНЦЕПЦИЯ СИСТЕМ ПЕРФУЗИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ

В ряде отечественных диссертационных работ [5, 11, 12] при описании методов консервации делается акцент на термине «хранение» – «перфузионное хранение» и «бесперфузионный метод хранения». Мы убеждены, что необходимо понимать консервацию органов как широкий процесс, выводящий ее за рамки «хранения», охватывающий все этапы получения донорского органа – начиная от звонка трансплантационного координатора до операции пересадки, – что применение аппаратной перфузии является технологией, возможности которой позволяют радикально изменить подходы к трансплантации органов.

Ишемически-реперфузионная и программируемая при этом иммунологическая травма органов не позволяет использовать однообразные стандартные приемы консервации, принятые при работе с органами от идеальных доноров. Последствия «ишемического каскада» в донорском органе могут быть обратимы только лишь на инициальном этапе консервации и только с применением методов аппаратной перфузии, позволяющих устранить или минимизировать возникшие изменения.

В противном случае осуществляется консервация и хранение заведомо поврежденных органов, что в последующем приводит к серьезным реперфузионным расстройствам, и как следствие, к отсроченной функции или первично нефункционирующему трансплантату, то есть к ухудшению результатов пересадок.

В условиях существующего дефицита донорских органов и возрастающего внимания к практике использования доноров с расширенными критериями сегодня является недопустимой практика безучастной консервации ишемически поврежденных трансплантатов [8], с последующей констатацией состояния органа после пересадки и выполнения попыток по улучшению качества трансплантата уже в организме реципиента, с помощью модификации протоколов иммуносупрессии.

Нам представляется необходимым придерживаться упреждающей тактики, воздействовать на органы на всех этапах, от кондиционирования донора до трансплантации, поскольку весь спектр вероятных событий при трансплантации органа программируется еще до его изъятия.

Поэтому консервация заведомо поврежденного органа, без предварительной подготовки, на сегодняшний день является не вполне рациональной, на фоне все более широкого использования трансплантатов от доноров с расширенными критериями. Логика показывает, что на этапе инициальной консервации для максимального восстановления функционального резерва донорского органа необходимо

произвести «санацию и реабилитацию» микроциркуляторного русла. Это возможно осуществлять как с применением схем экстракорпоральной перфузии *in situ*, так и перфузии органов *ex vivo*.

Под санацией микроциркуляторного русла следует при этом понимать удаление из просвета капилляров и венул активированных форм лейкоцитов и их конгломератов, «деактивацию» эндотелия. В мировой литературе в более узком смысле это получило название *leucocytes depletion* – удаление лейкоцитов. Активированные лейкоциты связываются с активированными тромбоцитами, а поскольку такие комплексы имеют значимые размеры, они должны захватываться фильтром, включение которого всегда оправдано, с нашей точки зрения, для модификации гемоперфузата. Даже если число нейтрофилов не уменьшается до нуля, происходит существенная редукция активированных белых клеток [50]. Таким образом, в системах нормотермической экстракорпоральной аппаратной гемоперфузии оправдано использование важной части контура – лейкоцитарного артериального фильтра на входе в органнй контур, что предотвращает индуцированное лейкоцитами повреждение тканей и

уменьшает интенсивность иммунного ответа [35, 36, 99]. При этом сохраняется доставка кислорода, восстанавливаются и сохраняются энергетические ресурсы эндотелия.

Санация микроциркуляторного русла от лейкоцитарных сгустков-конгломератов и восстановление проходимости капилляров на этапе изъятия/остановки кровообращения возможно только с использованием аппаратных перфузионных методов. В этом и заключается перфузионная «реабилитация» поврежденного органа, подготовка его для последующего хранения и трансплантации, снижение степени реперфузионных расстройств после возобновления кровотока (рисунок).

Анализ литературных данных и собственного опыта [2] позволяет нам сформулировать новое определение консервации органов в трансплантации, отражающее суть вышеизложенной концепции.

Консервация органов – это интегративный процесс профилактики, лечения и реабилитации трансплантатов от эксплантационной ишемической травмы и ее реперфузионных последствий, включающий селекцию и ведение донора, сохранение анатомической целостности и энер-

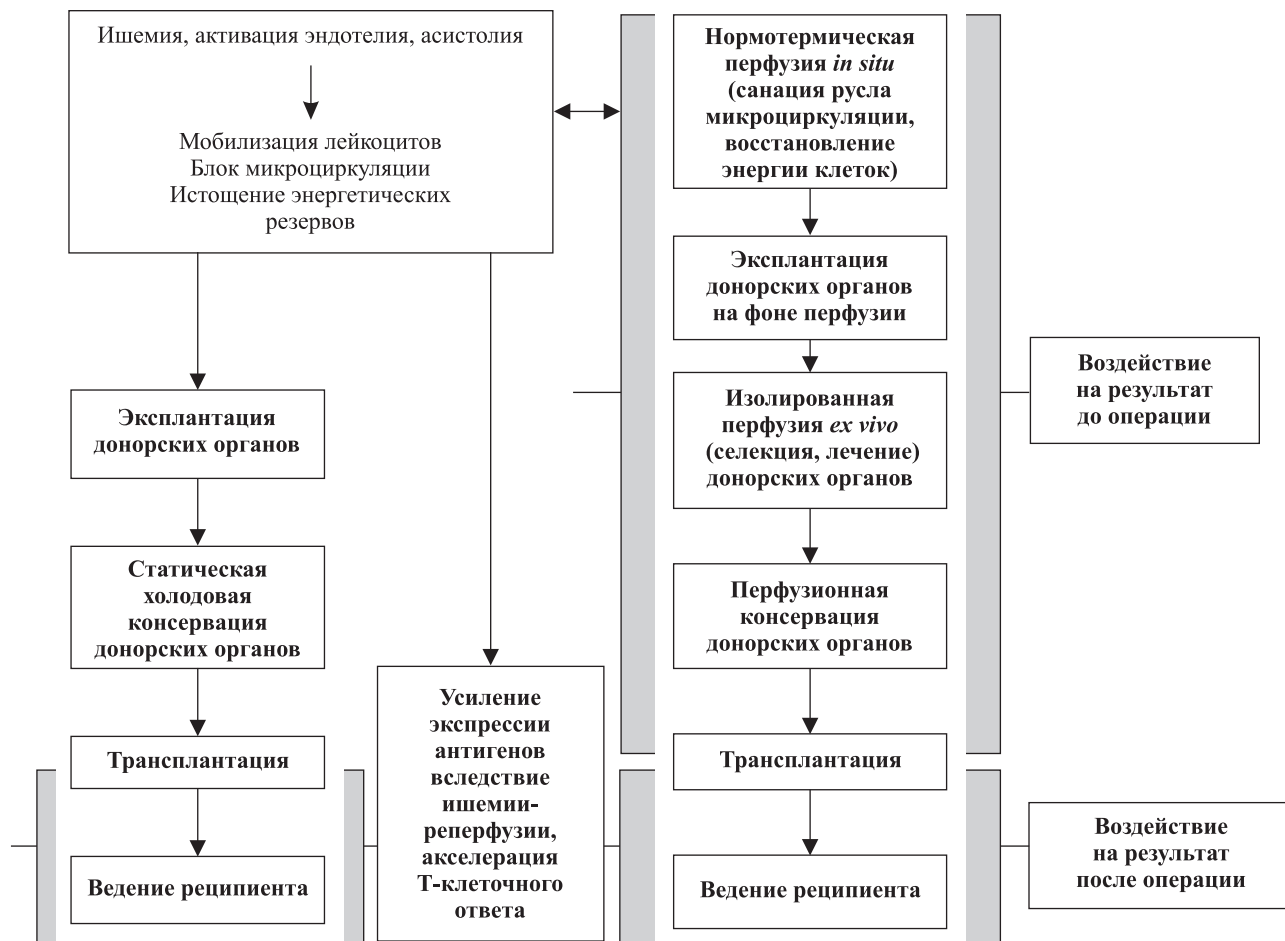


Рис. Применение перфузионных технологий до трансплантации, в сравнении с традиционным холодным хранением органа

гетических ресурсов органов, аппаратную перфузионную санацию микроциркуляторного русла *in situ* и *ex vivo* от продуктов лейкоцитарной агрессии, дезактивацию эндотелия, мониторинг параметров перфузии и экспертную оценку качества трансплантата.

Анализ мировых литературных данных показывает, что трансплантационное сообщество вплотную подошло к необходимости создания мехатронных способов консервации при попытке решения вопроса дефицита донорских органов. Разработка и внедрение таких систем для перфузионной консервации и реабилитации органов может стать отечественным техногуманитарным ресурсом, облегчающим доступность оказания трансплантологической помощи населению.

Эволюция иммуносупрессивных препаратов привела к исчезновению жестких однообразных схем ведения пациентов, к палитре профессиональных решений в области иммуносупрессии [7]. Такой же подход будет оправдан при выборе алгоритма консервации органа из арсенала существующих. Это приведет к легитимности всех форм донорства, без подразделения на идеальные, маргинальные, оптимальные и субоптимальные трансплантаты. Необходимы будут лишь индивидуализация «схем консервации донорских органов» (по аналогии со схемами иммуносупрессии) в зависимости от условий эксплантации и адекватный подбор реципиента.

Вполне оправданным будет являться, по нашему мнению, следующий вероятный сценарий действий при работе с донором с расширенными критериями. После прекращения кровообращения у донора (со смертью мозга или с необратимой остановкой кровообращения) может выполняться экстракорпоральная перфузия всего эксплантируемого органокомплекса. После достижения оптимальных показателей перфузии органов наступает хирургический этап эксплантации на фоне продолжающейся перфузии донорского операционного поля. Затем может следовать этап изолированной органоспецифичной перфузии в целях диагностики состояния органов, их селекции, лечения и реабилитации.

Концепция перфузионной реабилитации донорских органов способна привести к созданию в недалеком будущем специальных подразделений в трансплантационных центрах (центрах донорства), которые будут заниматься реанимацией и реабилитацией донорских органов подобно обычным отделениям реанимации для пациентов, с индивидуализацией схем перфузионной консервации в зависимости от вида органа, полученного от одного и того же донора. Стратегия и тактика реабилитации трансплантатов позволят влиять на исход и качест-

во трансплантации органов еще до ее выполнения и могут привести к частичному решению вопроса дефицита донорских органов. Внедрение описанной концепции является многообещающей перспективной и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамов В.Ю.* Иммунология в клинической трансплантации органов // Трансплантология. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006.
2. *Bagnenko S.F., Moysyuk Y.G., Reznik O.N., Loginov I.V. et al.* Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death // *Transplant. Proc.* 2008 Vol. 40. № 4. P. 1023–1026.
3. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина. 1989. С. 386.
4. *Гринев К.М.* Практика заготовки донорских органов по критериям смерти мозга. Преимущества без недостатков / К.М. Гринев // Мат. конф. «Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)». Москва, 14–15 апреля 2005 г. Тверь: Триада. С. 47–49.
5. *Жеребцов Ф.К., Гринев К.М.* Перспективы деятельности донорской службы в Ленинградской области (по материалам 1996–2000 гг.) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. №1. С. 3–7.
6. *Иванов К.П., Мельникова Н.Н.* Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии // Журнал общей биологии. 2004. Т. 62. № 3. С. 3–13.
7. *Мойсюк Я.Г., Милосердов И.А.* Опыт применения Сертикана – нового ингибитора сигнала пролиферации при трансплантации органов // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8. № 4. С. 336–343.
8. *Нестеренко И.В.* Аллотрансплантация трупных почек, полученных от маргинальных доноров: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 44 с.
9. *Онищенко Н.А., Шумаков В.И., Штенгольц Е.Ш.* Консервация органов и тканей // Под ред. акад. Б.В. Петровского. М.: Медицина, 1975. С. 252.
10. *Онищенко Н.А.* Консервация органов и тканей // Трансплантология: Руководство / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995. С. 75–91.
11. *Суслов Д.Н.* Прогнозирование и профилактика недостаточной функции почечного аллотрансплантата от асистолического донора в раннем послеоперационном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. С. 23.
12. *Тарабарко Н.В.* Обеспечение донорскими органами клинической трансплантации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. С. 34.
13. *Шаршаткин А.В.* Применение блокатора кальциевых каналов исрадипина для профилактики реперфузионных повреждений почечного трансплантата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 22.
14. *Трансплантология: Руководство / Под редакцией В.И. Шумакова.* М.: Медицина – Тула: РЕППРОНИКС Лтд, 1995. С. 391.

15. Adams D.H., Nash G.B. Disturbance of leucocyte circulation and adhesion to the endothelium as factors in circulatory pathology // *Br. J. Anaesth.* 1996. Vol. 77. P. 17–31.
16. Allen B., Ilbawi M. Hypoxia, reoxygenation and the role of systemic leukodepletion in pediatric heart surgery // *Perfusion.* 2001. Vol. 16. P. 19–29.
17. Álvarez-Vijande R., Luque Gálvez P. Study of cell energy charge in experimental kidney transplant with different warm ischemia periods (0, 30, 45 and 90') // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 41–58.
18. Ashby B.S., Belzer F.O., Downes G.L. Early assessment of renal viability during isolated perfusion // *Br. J. Surg.* 1969. Vol. 56. № 5. P. 381–382.
19. Belzer F.O., Ashbi B.S., Dunphy J.E. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys // *Lancet.* 1967. Vol. 2 (7515). P. 536–539.
20. Belzer F.O., Kountz S.L. Preservation and transplantation of human cadaver kidneys: a two-year experience // *Ann. Surg.* 1970. Vol. 172. № 3. P. 394–404.
21. Belzer F.O., May R., Berry M.N., Phil D., Lee J.C. Short term preservation of porcine livers // *J. Surg. Research.* 1970. Vol. 10. № 2. P. 55–61.
22. Boros P., Bromberg J.S. New Cellular and Molecular Immune Pathways in Ischemia/Reperfusion Injury // *Am. J. of Transplantation.* 2006. Vol. 6. P. 652–658.
23. Brasile L., Stubenitsky B.M., Haisch C.E., Kon M., Kootstra G. Repair of damaged organs in vitro // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 300–306.
24. Brasile L., Stubenitsky B.M., Boostera M.H., Kootstra G. et al. Hypothermia – a Limiting Factor in Using Warm Ischemically Damaged Kidneys // *Am. J. of Transplantation.* 2001. Vol. 1. P. 316–320.
25. Bretschneider L., Bell P.R.F., Taylor P.D., Starzl T.E. Conservation of the liver // *Transpl. Proc.* 1969. Vol. 1. № 1. P. 132–137.
26. Brolese A., Bassanello M., Cillo U. Extreme marginal donor: severe hypothermia as a rare preservation condition for explantable organs – a case report // *Transplant. Proc.* 2003. Vol. 35. № 4. P. 1282–1284.
27. Buia A.H., Kupiec-Weglinska J. W. et al. Recent developments in ischemic reperfusion injury in liver transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2006. Vol. 11. P. 271–276.
28. Bumgardner G.L., Henry M.L. et al. Pulsatile perfusion: a preservation strategy to optimize the use and function of transplanted kidneys // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2007. Vol. 12. P. 345–350.
29. Caldwell Ch.C., Tschoep J. et al. Lymphocyte function during hepatic ischemia/reperfusion injury // *J. of Leukocyte Biology.* 2007. Vol. 82. P. 457–464.
30. Carrel A., Lindbergh C.A. The culture of whole organs // *Science.* 1935. Vol. 81. P. 621–623.
31. Chang G.J. et al. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? // *Am. J. of Transplant.* 2003. Vol. 3. № 10. P. 1259–1263.
32. Cobert M.L., West L.M., Jessen M.E. Machine perfusion for cardiac allograft preservation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 526–530.
33. Collins T. Adhesion molecules in leukocyte emigration // *Science and Medicine.* 1995. Vol. 6, № 2. P. 28–37.
34. Cypel M., Rubachal S. Adenoviral Mediated IL 10 (AD-HIL-10) Gene Therapy in Normothermic *ex vivo* Lung perfusion // *J. of Heart and Lung Trans.* 2007. (Feb) Abstracts. P. 212.
35. Cypel M., Rubachal S. *Ex vivo* Repair and Regeneration of damaged human donor lungs // *J. Heart Lung Trans.* 2008. Vol. 27. № 2. P. 180.
36. Cypel M., Yeung J.C. Technique for Prolonged Normothermic *ex vivo* Lung Evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. P. 460–466.
37. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Knechtle S.J., Eckhoff D.E. et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors // *Transplantation.* 1995. Vol. 59. № 7. P. 977–982.
38. de Vries A.J. et al. Leucocyte depletion during cardiac surgery: a comparison of different filtration strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 31.
39. Delmonico F.L., Harmon W.E. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. № 3. P. 227–231.
40. Demetris A.J., Fontes P., Lunz J.G. et al. Wound healing in the biliary tree of liver allografts // *Cell Transplant.* 2006. Vol. 15. № 1. P. 57–65.
41. Dutkowski P., de Rougemont O., Clavien P.A. Machine Perfusion for «Marginal» Liver Grafts // *Am. J. of Transplantation.* 2008. Vol. 8. P. 917–924.
42. Friend P.J., Moustafellos P. et al. The influence of pulsatile preservation in kidney transplantation from non-heart-beating donors // *Transplantation Proceedings.* 2007. Vol. 39. P. 1323–1325.
43. Gage F.A., Vodovotz Y. Normalization of nitric oxide flux improves physiological parameters of porcine kidneys maintained on pulsatile perfusion // *Nitric Oxide.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 141–147.
44. Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donors // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. P. 50–56.
45. Granger D.N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion // *J. of Leukocyte Biology.* 1994. Vol. 55. P. 662–675.
46. Gravel M.T., Arenas J.D., Chenault R. et al. Kidney transplantation from organ donors following cardiopulmonary death using extracorporeal membrane oxygenation support // *Annals of transplantation.* 2004. Vol. 9. № 1. P. 57–58.
47. Greenstein S.M. et al. Selective use of expanded criteria donors for renal transplantation with good results // *Transplant. Proc.* 2006. Vol. 38. № 10. P. 3390–3392.
48. Guarrera J.V., Arrington B. et al. Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. № 1. P. 323–325.
49. Guarrera J.V., Karim N.A. Liver preservation: is there anything new yet? // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2008. Vol. 13. P. 148–154.
50. Harper S., Nicholson M. et al. Leucocyte depletion improves renal function during reperfusion using an experimental isolated haemoperfused organ preservation system // *British J. of Surgery.* 2006. Vol. 93. P. 623–629.

51. Huang Y., Rabb H., Karl L. Womer ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // *Cell Immunol.* 2007. Vol. 248. № 1. P. 4–11.
52. Jaeschke H., Wayne Smith C. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury // *J. of Leukocyte Biology.* 1997. Vol. 61. P. 647–653.
53. Jaeschke H. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. Vol. 290. P. 1083–1088.
54. Jamieson R.W., Friend P.J. Organ reperfusion and preservation // *Frontiers in Bioscience.* 2008. Vol. 13. P. 221–235.
55. Jamieson R.W., Friend P.J. Normothermic organ preservation // *Transplantation Reviews.* 2006. Vol. 20. P. 172–178.
56. Jassem W., Roake J. The molecular and cellular basis of reperfusion injury following organ transplantation // *Transplantation reviews.* 1998. Vol. 12. № 1. P. 14–33.
57. Jordan J.E., Zhi-Qing Zhao, Vinten-Johansen J. The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury // *Cardiovascular Research.* 1999. Vol. 43. P. 860–878.
58. Knight A.J., Nicholson M.L. Methods of renal preservation // *Transplantation Reviews.* 2001. Vol. 15. № 2. P. 68–81.
59. Konstantinov I.E., Alexi-Meskishvili V.V. Sergei S. Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 962–966.
60. Koo D.D.H., Fuggle S.V. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury // *Transplantation.* 2002. Vol. 73. № 4. P. 493–499.
61. Koo D.H., Fuggle S.V. Impact of ischemia/reperfusion injury and early inflammatory responses in kidney transplantation // *Transplantation Reviews.* 2000. Vol. 14. № 2. P. 210–224.
62. Kootstra G. Asystolic or non-heartbeating donor // *Transplantation.* 1997. Vol. 63. № 7. P. 917–921.
63. Laskowski I.A. et al. Accelerated graft dysfunction in renal isografts from non-heart-beating donors // *Transplantation Proceedings.* 2001. Vol. 33. P. 909–910.
64. Laskowski I.A. et al. Early and late injury to renal transplants from non-heart-beating donors // *Transplantation.* 2002. Vol. 79. № 9. P. 1468–1474.
65. Lauschke H., Kötting M., Minor T. et al. Use of taurine as antioxidant in resuscitating livers from NHBD by gaseous oxygen persufflation // *J. Invest. Surg.* 2003. Vol. 16. № 1. P. 7–11.
66. Lee C.M. et al. A review of the kidney that nobody wanted // *Transplantation.* 1998. Vol. 65. № 2. P. 213–219.
67. Lee Chin-Yuan et al. Expanding the donor pool: use of renal transplants from non-heart-beating donors supported with extracorporeal membrane oxygenation // *Clin. Transplant.* 2005. Vol. 19. P. 383–390.
68. Lindbergh C.A. An apparatus for the culture of whole organs // *J. Exptl. Med.* 1935. Vol. 62. P. 409–431.
69. Linden P.K. History of solid organ transplantation and organ donation // *Crit. Care Clin.* 2009. Vol. 25. № 1. P. 165–184.
70. Linfert D., Chowdhry T., Rabb H. et al. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Rev.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 1–10.
71. Maathuis M.H.J., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Introductin perspectives in organ preservation // *Transplantation.* 2007. Vol. 83. P. 1289–1298.
72. Maathuis M.H.J., Manekeller S., van der Plaats A. et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic device: the groningen machine perfusion system // *Annals of Surgery.* 2007. Vol. 246. P. 982–991.
73. Magliocca J.F. et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool // *J. Trauma.* 2005. Vol. 58. P. 1095–1102.
74. Mandelbaum I., Berry J., Silbert M. et al. Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion // *Arch. Surg.* 1965. Vol. 91. № 5. P. 771–774.
75. Matsuno N., Sakurai E., Tamaki I. et al. Effectiveness of machine perfusion preservation as a viability determination method for kidneys procured from non-heart-beating donors // *Transplant. Proc.* 1994. Vol. 26. № 4. P. 2421–2422.
76. Maximilian M.R., Polyak M.Ph., Ben Omar Arrington B.S. et al. Prostaglandin E1 influences pulsatile preservation characteristics and early graft function in expanded criteria donor kidneys // *J. Surg. Res.* 1999. Vol. 85. № 1. P. 17–25.
77. McLaren J.A., Friend P.J. Trends in organ preservation // *Transplant. Int.* 2003. Vol. 16. P. 701–708.
78. Menger M.D. et al. Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion // *Transplant. Proc.* 1995. Vol. 27. № 5. P. 2863–2865.
79. Metcalfe M.S., Nicholson M.L. et al. A paired study comparing the efficacy of renal preservation by normothermic autologous blood perfusion and hypothermic pulsatile perfusion // *Transplantation Proceedings.* 2002. Vol. 34. P. 1473–1474.
80. Minor T., Sitzia M., Dombrowski F. Kidney transplantation from non-heart-beating donors after oxygenated low-flow machine perfusion preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution // *Transpl. Int.* – 2005. Vol. 17. № 11. P. 707–712.
81. Moers C. et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 7–19.
82. Moers C., Leuvenink H.G.D., Ploeg R.J. et al. Non-heart-beating organ donation: overview and future perspectives // *European Society for Organ Transplant.* 2007. Vol. 20. P. 567–575.
83. Mone T.D. The business of organ procurement // *Curr. Opinion in Organ Transplant.* 2002. Vol. 7. P. 60–64.
84. Morgan S. et al. Outcomes after transplantation of deceased-donor kidneys with rising serum creatinine // *Am. J. of Transplantation.* 2007. Vol. 7. P. 1288–1292.
85. Nicholson M.L., Simon J.F., Harper L.W. et al. The Effect of Warm Ischemic Time on Renal Function and Injury in the Isolated Hemoperfused Kidney // *Transplantation.* 2008. Vol. 86. № 3. P. 445–451.
86. Okkels H. The Effects of perfusion on the thyroid epithelium: the culture of whole organs // *J. of experimental medicine.* 1937. Vol. 66. P. 297–304.
87. Pienaar B.H., Lindell S.L., van Gulik T., Southard J.H., Belzer F.O. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion // *Transplantation.* 1990. Vol. 49. № 2. P. 258–260.

88. *Pierre A.F. et al.* Marginal donor lungs: a reassessment // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 123. № 3. P. 421–428.
89. *Randawa P.* Role of donor kidney biopsies in renal transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 71. № 10. P. 1361–1365.
90. *Rega F.R. et al.* Long-term Preservation with interim evaluation of lungs from a NHBD after ischemic interval of 90 min // *Ann. of Surgery.* 2003. Vol. 238. P. 782–793.
91. *Rega F.R., Neyrinck A.P.* How long can we preserve the pulmonary graft inside the NHBD? // Presented at the thirty-ninth annual meeting of the Society of surgeons (San Diego, CA). Jan 31–Feb 2, 2003.
92. *Rega F.R., Vandezande E.J.* The role of leukocyte depletion in *ex vivo* evaluation of pulmonary grafts from (non-) HBD // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 13–21.
93. *Rodríguez-Martínez D., Cabello-Benavente R., Pedemonte G. et al.* Technical aspects of isolated organ perfusion systems // *Actas. Urol. Esp.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 59–66.
94. *Rosenberger H.* An electromagnetic pump // *Science.* 1930. Vol. 71(1844). P. 463–464.
95. *Rowiński W.* Future of transplantation medicine // *Ann. Transplant.* 2007. Vol. 12. № 1. P. 5–10.
96. *Rozenthal R.* Organ Donation: Quo vadis? / R. Rozenthal // *Annals of Transplantation.* 2006. Vol. 11. № 3. P. 49–51.
97. *Saad S., Minor T.* Short-Term Resuscitation of Predamaged Donor Livers by Brief Machine Perfusion: The Influence of Temperature // *Transplantation Proceedings.* 2008. Vol. 40. P. 3321–3326.
98. *Samaniego M.* Alloantibodies // *Transplant Immunology for the Clinicians // Pre-meeting Symposia, Am. Transplant Congress.* 2007. P. 24–33.
99. *Samankiatwat P., Samartzis I., Lertsithichai P. et al.* Leucocyte depletion in cardiopulmonary bypass: a comparison of four strategies // *Perfusion.* 2003. Vol. 18. P. 95–105.
100. *Sanchez-Fruytoso A.I., Prats D. et al.* Non-heart beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid // *J. Nephrol.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 387–392.
101. *Sanchez-Fruytoso A.I., Prats D., Marques M. et al.* Does donor brain death influence acute vascular rejection in the kidney transplant? // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 1. P. 142–146.
102. *Schön M.R., Kollmar O., Wolf S. et al.* Liver Transplantation After Organ Preservation With Normothermic Extracorporeal Perfusion // *Annals of Surgery.* 2001. Vol. 233. № 1. P. 114–123.
103. *Schreinemachers M.J. M. et al.* Machine perfusion preservation of the liver: a worthwhile clinical activity? // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2007. Vol. 12. P. 224–230.
104. *Shoskes D.* Warming to non-heart-beating Donors? // *Am. J. of Transplantation.* 2001. Vol. 1. P. 305–306.
105. *Slapak M., Wigmore R.A., MacLean L.D.* Twenty-four hour liver preservation by the use of continuous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen // *Transplantation.* 1967. Vol. 5. № 4. P. 1154–1158.
106. *Steen S. et al.* Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 825–829.
107. *Steen S. et al.* Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment *ex vivo* // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 76. P. 244–252.
108. *Steen S., Ingemansson R. et al.* First Human Transplantation of nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo* // *The annals of thoracic surgery.* 2007. Vol. 83. № 6. P. 2191–2195.
109. *Steen S., Wierup P., Haraldsson A. et al.* *Ex vivo* evaluation of nonacceptable donor lungs // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81. № 2. P. 460–466.
110. *Stratta R.J., Rohr M.S., Sundberg A.K. et al.* Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant // *Ann Surg.* 2004. Vol. 239. № 5. P. 688–697.
111. *Stubenitsky B.M., Booster M.H., Nidersting A.P.* Kidney preservation in the next millenium // *Transpl. Int.* 1999. Vol. 12. P. 83–91.
112. *Tilney N.L., Paz D., Ames J. et al.* Ischemia-reperfusion injury // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 843–844.
113. *Tolboom H., Milwid J. M., Izamis M. L. et al.* Sequential cold storage and normothermic perfusion of the ischemic rat liver // *Transplant. Proc.* 2008. Vol. 40. № 5. P. 1306–1309.
114. *Toledo-Periera L.N.* Global organ sharing: dreams and realities // *Trans. proc.* 1991. Vol. 23. № 5. P. 2697.
115. *Vairetti M., Ferrigno A., Carlucci F. et al.* Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? // *Liver Transpl.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 20–29.
116. *Van der Hoeven J.A.B., Ploeg R.J.* Effects of brain death on donor organ viability // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2001. Vol. 6. P. 75–82.
117. *Van der Plaats A., Hart N.A., Verkerke G.J. et al.* Hypothermic preservation in liver transplantation revisited: concepts and criteria in the new millennium // *Annals of Biomedical Engineering.* 2004. Vol. 32. P. 623–631.
118. *Van der Vliet J.A., Rievit J.K., Hene R.J. et al.* Preservation of non-heart-beating donor kidneys: a clinical prospective randomized case-control study of machine perfusion versus cold storage // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 847.
119. *Walter G.* Land The Role of Postischemic Reperfusion Injury and Other Nonantigen-Dependent Inflammatory Pathways in transplantation // *Transplantation.* 2005. Vol. 79. № 5. P. 505–514.
120. *Wen-Je Ko, Yih-Sharnng Chen, Pi-Ru Tsai, Po-Huang Lee.* Extracorporeal membrane oxygenation support of donor abdominal organs in non-heart-beating donors // *Clin. Transplantation.* 2000. Vol. 14. P. 152–156.
121. *Wesley A.J.* Pulsatile perfusion versus static storage for kidney preservation // *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000. Vol. 5. № 3. P. 237–241.
122. *Wolfe R.A. et al.* Developing organ offer and acceptance measures: when ‘good’ organs are turned down // *Amer. J. of Transplant.* 2007. Vol. 7. № 2. P. 1404–1411.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНЫХ БИОПСИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОТТОРЖЕНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ С АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ СЕРДЦА

Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Гольц А.М., Честухин В.В., Ильинский И.М., Рябоштанова Е.И.

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

Целью работы явилось выявление иммуногистологических признаков гуморального (антителообусловленного, AMR) отторжения, определение их локализации, степени выраженности и распространенности в материале эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ) больных с аллотрансплантатом сердца. Роль гуморального отторжения в развитии васкулопатии трансплантата широко исследуется. Анализ более 1000 ЭМБ позволил оценить диагностические критерии острого гуморального отторжения, охарактеризовать иммуноморфологические особенности длительно функционирующего трансплантата, показать связь AMR с ранним развитием болезни коронарных артерий.

Ключевые слова: гуморальное (антителообусловленное) отторжение, эндомиокардиальная биопсия, аллотрансплантат сердца, иммунофлюоресценция

THE EXPERIENCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF ENDOMIOCARDIAL BIOPSIES FOR THE DIAGNOSIS OF THE HUMORAL REJECTION IN THE PATIENTS WITH HEART ALLOGRAFT

Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaydenov V.A., Kormer A.Y., Kazakov E.N., Golts A.M., Chestukhin V.V., Iljinsky I.M., Ryaboshtanova E.I.

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

The aim of present study was to characterize immunohistological features of humoral (antibody-mediated rejection, AMR) by evaluating their manifestation, localization and distribution in endomyocardial biopsies (EMBs) from patients after heart transplantation. The role of AMR in the development of allograft vasculopathy is investigated widely. The examine of more than 1000 EMBs made it possible to elaborate the diagnostic criteria of acute humoral rejection, to characterize immunomorphological peculiarities of long-term heart allograft and demonstrated the relation AMR with the early development of coronary artery diseases.

Key words: humoral (antibody-mediated) rejection, endomyocardial biopsies, heart allograft, immunofluorescence

Особая форма отторжения трансплантата, тяжело поддающаяся лечению, при которой изменения затрагивают преимущественно сосуды пересаженного органа, была отмечена патологами еще в

начале восьмидесятых годов прошлого столетия и получила название сосудистого (гуморального) отторжения [21, 20]. Диагностика данной патологии вызывала серьезные затруднения ввиду отсутствия

Статья поступила в редакцию 5 июня 2009 г.

Контакты: Куприянова Анна Геннадиевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории трансплантационной иммунологии ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8-916-353-7606, e-mail: annak2003@bk.ru

однозначных клинических и морфологических признаков [16, 11]. В 1989 году E. Hammond предложила использовать с целью диагностики метод иммунофлюоресценции [13, 14]. Долгое время, однако, диагностические критерии уточнялись, и лишь в 2004 г. на XXIV конференции International Society for Heart and Lung Transplantation гуморальное отторжение было официально признано как особая, обусловленная действием антител, направленных к HLA-антигенам донора, форма отторжения, которая была включена в протокол исследования эндомиокардиальной биопсии аллотрансплантата сердца [17, 23]. В настоящее время продолжается обсуждение диагностической роли C4d-компонента комплемента, связь данного показателя с наличием циркулирующих в крови реципиентов антидонорских анти-HLA-антител, клиническими проявлениями отторжения, а также возможный вклад гуморального отторжения в развитие болезни сосудов трансплантата [1, 22, 25, 26].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГУ «НИИТиИО» мониторинг отторжения гуморального типа у больных с аллотрансплантатом сердца начали проводить с 1988 г. За период с сентября 1988-го по сентябрь 2008 г. проанализировано 1002 эндомиокардиальные биопсии 70 реципиентов (62 мужчины и 8 женщин). Средний возраст $36,6 \pm 5,2$ года. Все больные оперированы в ФГУ «НИИТиИО». Пациенты находились на обследовании и лечении в отделениях реанимации и коронарной хирургии и трансплантации сердца. После пересадки сердца реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин А, азатиоприн, метилпреднизолон; с 1998-го по 2006 г. – циклоsporин А, селлсепт, метилпреднизолон; с 2006 г. – програф, селлсепт, метилпреднизолон).

Трансвенозную эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) выполняли, согласно принятому в ФГУ «НИИТиИО» протоколу, в разные сроки после трансплантации: от 6 дней до 15 лет [7].

Мониторинг отторжения клеточного типа выполняли в отделении клинической патологии. Оценку степени отторжения проводили согласно Станфордской классификации, утвержденной Международным обществом по трансплантации сердца и легких в 1990 г.

Оценку признаков отторжения гуморального типа проводили на криостатных срезах с помощью метода иммунофлюоресценции. Определяли фиксацию основных классов иммуноглобулинов (G, M, A), компонентов комплемента (C3 и C4d), экспрессию HLA-DR-антигенов, наличие фибрина в стенках сосудов миокарда и фибринового

преципитата в микроциркуляции. Использовали моноспецифические сыворотки против C3-компонента комплемента и фибрин-фибриногена (НИИЭМ им. Гамалеи), F(ab)'2-фрагменты кроличьих антител (DAKO, Denmark) против иммуноглобулинов человека (G, M, A), меченные изотиоцианатом флюоресцеина (FITC). С целью выявления экспрессии антигенов HLA-DR, а также C4d-компонента комплемента применяли моноклональные антитела ИКО-53 и ИКО-1 (Медбиоспектр) и моноклональные антитела против C4d-компонента комплемента (QUIDEL, USA). В качестве вторых антител использовали меченые FITC антитела к мышинному иммуноглобулину (DAKO, Denmark). Оценка результатов проводилась согласно классификации Международного общества по трансплантации сердца и легких. Для выявления морфологических признаков отторжения гуморального типа использовали криостатные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином.

Препараты исследовали в световом поле и в ультрафиолетовом свете с помощью микроскопа Laborlux S (Leika) при увеличениях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$, $\times 1000$. С целью документации препараты фотографировали с помощью цифровой камеры Nikon Coolpix 4500.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что по своему характеру гуморальное отторжение, как и отторжение клеточного типа, может быть **сверхострым, ускоренным и острым** [8].

Сверхострое отторжение возникает в случаях наличия в крови реципиента предсуществующих антител, направленных к антигенам гистосовместимости донора, и проявляется сразу или в течение первых часов после пересадки органа. Подобная ситуация возникает в основном в результате повторных трансплантаций, переливаний крови, а у женщин также – в результате беременности. Те же условия определяют развитие **ускоренного** гуморального отторжения, однако при этом в организме реципиента существуют не антитела к антигенам HLA донора, а клетки памяти. В связи с этим иммунная реакция на антигены трансплантата, получившая название отсроченной реакции, проявляется позднее: через один – шесть дней после операции. **Острое отторжение** гуморального типа, развивающееся по первичному иммунному ответу, т. е. когда организм встречается с антигеном впервые, возникает не ранее чем через две-три недели после пересадки органа.

На Национальной конференции (USA), посвященной проблемам гуморального отторжения трансплантированных солидных органов, было определено четыре параметра, которые необходимо

оценивать при клинически значимой форме сосудистого отторжения [24]:

- гистологические признаки отторжения в тканях биопсии;
- иммуногистохимические признаки отторжения в тканях биопсии;
- наличие циркулирующих антител к антигенам донорского органа в периферической крови реципиента;
- дисфункция пересаженного органа

Кроме того, подчеркивалось наличие субклинической формы отторжения, когда обнаруживаются морфологические и иммуногистохимические признаки без дисфункции трансплантата.

Основными гистологическими признаками острого отторжения гуморального типа в трансплантате сердца являются набухание эндотелиальных клеток сосудов, иногда их слущивание, внутрисосудистое скопление макрофагов, увеличение проницаемости стенок сосудов, отек интерстициальной ткани, выход из кровеносного русла таких высокомолекулярных белков, как фибриноген, а также некроз кардиомиоцитов при отсутствии выраженной инфильтрации миокарда лимфоцитами. В стенках более крупных сосудов миокарда при этом может наблюдаться развитие васкулита, сопровождающегося инфильтрацией лимфоцитами с примесью других лейкоцитарных элементов. Иммуногистохимическими признаками отторжения гуморального типа являются фиксация на эндотелии и в стенках капилляров иммуноглобулинов классов G, M и/или A и компонентов комплемента (C3d, C4d и/или C1q) при иммунофлюоресцентной обработке, а также положительная реакция с CD68 (маркер макрофагов) при использовании иммунопероксидазной метки [9, 14, 23].

В нашем исследовании чаще всего удавалось наблюдать набухание эндотелия капилляров и арте-

риол, вакуолизацию и лизис части кардиомиоцитов, явления васкулита (рис. 1).

Однако без сопутствующих иммуногистохимических признаков такие изменения не являлись однозначным критерием гуморального отторжения. Подобную морфологическую картину нам нередко удавалось наблюдать в материале первой эндомиокардиальной биопсии, и при отсутствии иммуногистохимических признаков данные изменения расценивали как постишемическое повреждение миокарда, возникшее в результате жестких условий забора и пересадки органа. Со временем эти изменения исчезали самостоятельно, без усиления иммуносупрессии.

При оценке эндомиокардиальной биопсии с помощью метода иммунофлюоресценции наиболее информативным оказалось выявление иммуноглобулина класса M. При возникновении отторжения данный иммуноглобулин выявляли в стенках капилляров миокарда. В случае тяжелых кризов с клиническими и гемодинамическими проявлениями отторжения распространенность фиксации приближалась к 100%. При успешном купировании криза количество иммуноглобулина резко уменьшалось (рис. 2).

Иммуноглобулин G выявляли, как правило, уже при исследовании первой эндомиокардиальной биопсии и с достаточным постоянством обнаруживали на протяжении всей жизни трансплантата. Характерной его локализацией являлась саркоlemma кардиомиоцитов. Поскольку стенка капилляра прилегает к саркоlemме, то точно определить локализацию иммуноглобулина бывает достаточно сложно, и информативность данного иммуноглобулина при диагностике острого отторжения невелика.

IgA в характерной локализации практически не выявляли. Данный иммуноглобулин обнаруживали, как правило, в эндокарде, интерстициальных прослойках и иногда в капиллярах субэндокарда.

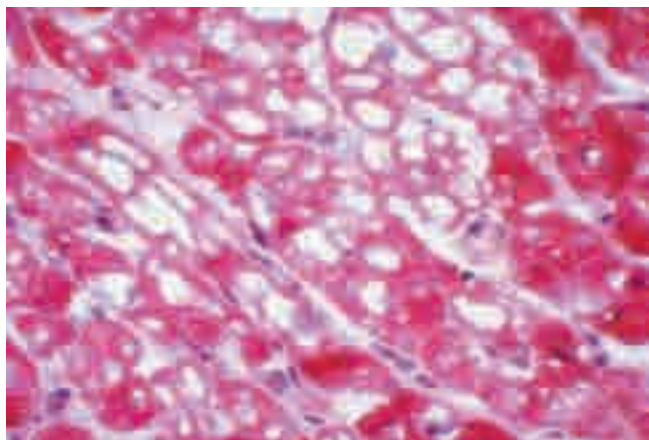


Рис. 1. Набухание эндотелия капилляров, лизис кардиомиоцитов, гипертрофия ядер некоторых кардиомиоцитов. Криостатный срез. Окраска гематоксилином и эозином. ЭМБ. Об. ×40

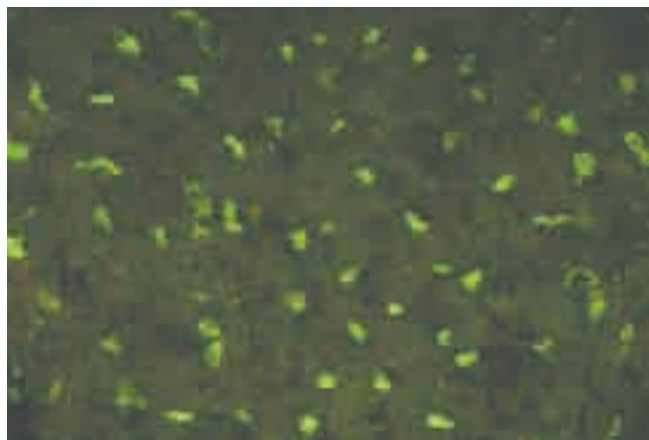


Рис. 2. Острое отторжение гуморального типа. Фиксация иммуноглобулина класса M в стенках капилляров миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. ×40

По распространенности он уступал иммуноглобулинам М и G и слабо коррелировал с проявлениями отторжения.

C3-компонент комплемента в стенках капилляров миокарда удавалось выявить не всегда. Распространенность фиксации, как правило, уступала количеству иммуноглобулинов, что связано с нестабильностью данного фрагмента комплемента. Это вызывало определенные сложности в постановке диагноза отторжения.

C4d-компонент комплемента в своей практике мы стали использовать с 2003 года. Он является наиболее устойчивым к катаболизму фрагментом и рекомендован Международным обществом в качестве маркера гуморального отторжения [19, 10, 23]. За данный период изучено 230 эндомикардиальных биопсий 50 реципиентов. Во всех случаях при распространенной фиксации данного компонента в стенках капилляров была отмечена четкая корреляция с клиническими проявлениями отторжения. Такие больные помимо пульс-терапии нуждались в проведении курса плазмафереза (рис. 3).

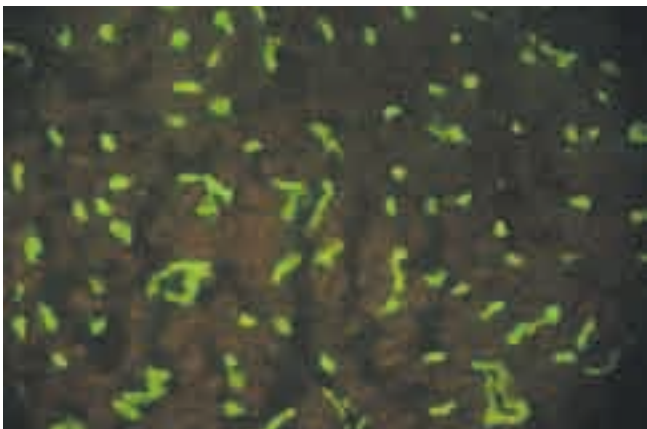


Рис. 3. Острое отторжение гуморального типа. Фиксация C4d-компонента комплемента в стенках капилляров и артериол миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. $\times 40$

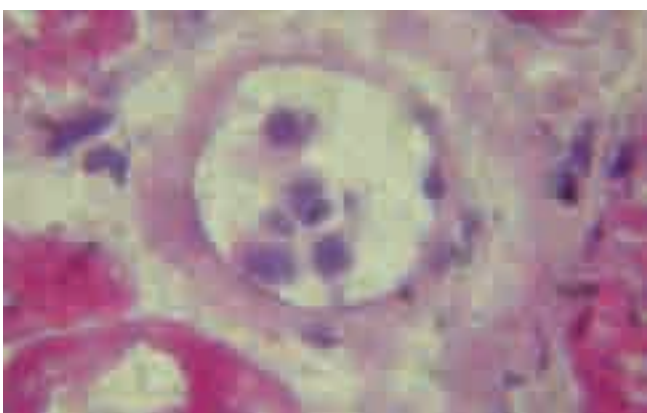


Рис. 4. Скопление макрофагов в просвете артериолы. Криостатный срез. Окраска гематоксилином и эозином. ЭМБ. Водная иммерсия. Об. $\times 100$

Наличие макрофагов в просвете сосудов трансплантата, считающееся одним из признаков сосудистого отторжения, за весь период наблюдения нам удавалось отмечать лишь в единичных случаях, что совпадает с данными зарубежных авторов (рис. 4).

Э. Хаммонд с соавторами в своей последней работе, посвященной оценке специфичности и чувствительности критериев гуморального отторжения, на примере 3170 эндомикардиальных биопсий показали, что, несмотря на высокую специфичность данного параметра (около 99%), чувствительность его составляет всего 30%. Авторы подчеркивают необходимость проведения иммунофлюоресцентного исследования с целью выявления фиксированных иммуноглобулинов и комплемента для диагностики гуморального отторжения [15].

Выраженную экспрессию HLA-DR антигенов на эндотелии сосудов миокарда мы наблюдали во всех случаях отторжения.

Дополнительным фактором, подтверждающим наличие деструктивного процесса в пересаженном сердце, является выявление фибрина в стенках сосудов миокарда (рис. 5).

Данный показатель, однако, не является специфичным для гуморального отторжения и может встречаться при различных патологических процессах, приводящих к повышению проницаемости сосудистой стенки.

В работе по оценке материала эндомикардиальных биопсий в НИИТиЮ был использован разработанный в лаборатории трансплантационной иммунологии полуколичественный метод оценки иммуногистохимической картины отторжения [3]. В зависимости от распространенности фиксации иммуноглобулинов выделяли три степени гуморальной реакции: слабую, умеренную и выраженную. Сравнительная оценка выраженности иммуногистохимических признаков гуморального отторжения

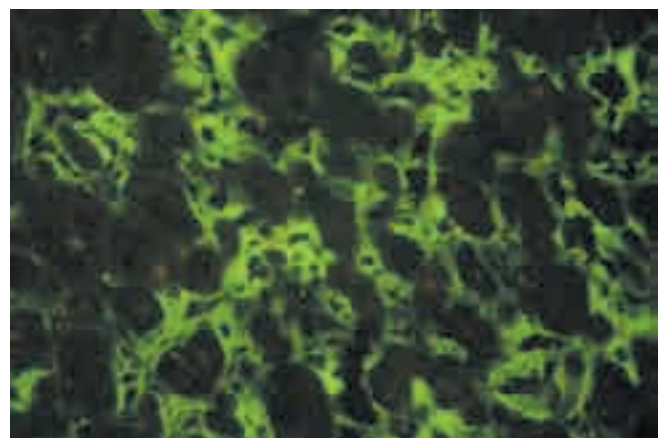


Рис. 5. Криостатный срез. Обработка антителами против фибрин-фибриногена. Метод прямой иммунофлюоресценции. Пропитывание стенок капилляров с выпадением фибрина в интерстициальную ткань. ЭМБ. Об. $\times 40$

с клиническими проявлениями данного процесса и показателями гемодинамических изменений была проведена на материале 44 больных (218 ЭМБ), оперированных в НИИТиИО по поводу трансплантации сердца [4]. Оценивали биопсии, выполненные в период 6–8 недель после трансплантации. У 11 пациентов признаки отторжения гуморального типа были оценены как умеренные или выраженные (степень 2 или 3) и сохранялись не менее чем в двух полученных последовательно биоптатах. Еще 11 человек этой группы имели признаки умеренного или выраженного гуморального отторжения в единичных биоптатах. У 19 больных из 44 признаки гуморального отторжения не превышали степень 1. Три пациента в течение изучаемого периода не имели признаков гуморального отторжения.

Из 11 пациентов, у которых иммуногистохимические признаки сохранялись как минимум в двух последовательных биоптатах, 9 человек имели выраженные признаки отторжения (степень 3). У двух пациентов гуморальная реакция оценивалась как умеренная – степень 2. При этом ни в одном случае клеточная реакция не превышала степень 1В. У всех девяти пациентов были отмечены признаки острой сердечной недостаточности. У шести больных из девяти отмечали явления экссудативного перикардита. В случаях умеренного гуморального отторжения (степень 2) выраженных клинических проявлений выявлено не было, однако имели место нарушения гемодинамики: повышение центрального венозного давления и повышение давления заклинивания легочных капилляров. У больных с незначительными признаками гуморальной реакции (степень 1) не было отмечено ни клинических проявлений отторжения, ни гемодинамических изменений. Резюмируя вышесказанное, можно с достаточной долей уверенности утверждать, что выраженность иммуногистохимических признаков в значительной степени отражает выраженность процесса гуморального отторжения.

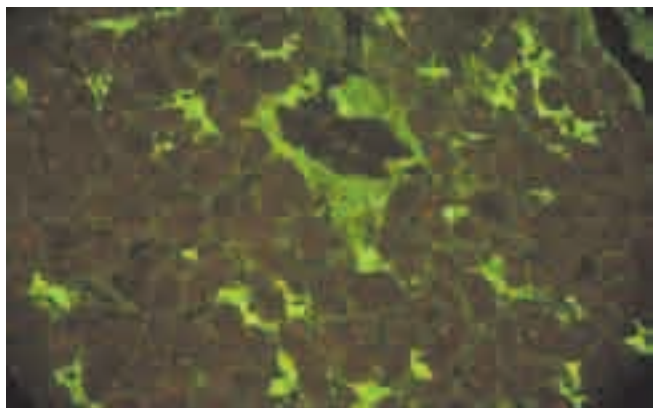


Рис. 6. Гранулярные отложения IgM в зоне капилляров миокарда. Криостатный срез, ЭМБ. 4 года после трансплантации. Метод прямой иммунофлюоресценции. Об. $\times 40$

Картину острого гуморального отторжения за период наблюдения нередко отмечали не только в раннем послеоперационном периоде, но и через несколько лет после трансплантации. Согласно нашим наблюдениям, наиболее критичным в отношении развития криза отторжения гуморального типа является первый год после трансплантации сердца, однако риск его возникновения сохраняется на протяжении всей жизни трансплантата. Данное наблюдение нашло подтверждение в работах зарубежных авторов [24].

Иммуноморфологическая картина длительно функционирующего аллотрансплантата сердца имеет свои особенности. Значительные промежутки между плановыми биопсиями снижают вероятность обнаружения картины отторжения на пике ее развития. В этих случаях нередко удавалось выявлять гранулярные отложения иммуноглобулинов и компонента в зоне капилляров миокарда (рис. 6).

Это объясняется тем, что иммунные комплексы подвергаются распаду, а эндотелий в процессе регенерации освобождается от балласта. С поверхности эндотелия иммунные комплексы попадают в базальную мембрану капилляров и в интерстиций миокарда, далее благодаря движению тканевой жидкости могут накапливаться в сарколемме кардиомиоцитов, где и обнаруживаются при исследовании [2]. Такую картину расценивали как исход криза отторжения.

Фибрин при длительной функции трансплантата часто обнаруживали в виде мелкогранулярного преципитата в просвете сосудов миокарда либо в составе сформировавшегося тромба. Нередко при исследовании ЭМБ длительно функционирующего трансплантата в интима мелких артерий выявляли C4d-компонента комплемента при отсутствии последнего на эндотелии капилляров (рис. 7).

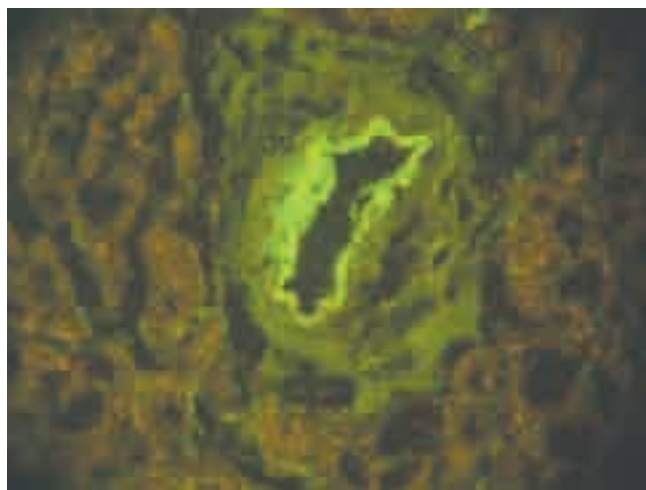


Рис. 7. Фиксация C4d-компонента комплемента в интима интрамиокардиальной ветви коронарной артерии. Криостатный срез, ЭМБ. 6 лет после трансплантации. Метод непрямой иммунофлюоресценции. Об. $\times 40$

Данный факт может служить подтверждением того, что гуморальная реакция приобретает хронический, «ревмоподобный» характер и, безусловно, вносит вклад в развитие такого серьезного осложнения, как болезнь коронарных артерий трансплантата.

На материале 508 эндомикардиальных биопсий 50 больных, оперированных в НИИТиИО в период с 1988-го по 2001 г., был проведен анализ соотношения признаков отторжения гуморального и клеточного типов. Признаки какого-либо из типов отторжения разной степени выраженности были отмечены в 457 биоптатах. Изолированное гуморальное отторжение обнаружено в материале 29 ЭМБ (7%); изолированное клеточное отторжение – в 18 биоптатах (4%); в 410 биоптатах (79%) выявлены признаки отторжения смешанного типа, и в 51 (10%) биоптате признаки отторжения отсутствовали. В 175 биоптатах признаки отторжения (гуморального или клеточного типов) были умеренными или выраженными – не менее 2-й степени. Выяснилось, что в случае смешанного отторжения степень выраженности гуморальной и клеточной реакции не совпадает: при выраженной клеточной инфильтрации миокарда выявляли, как правило, лишь незначительную фиксацию иммуноглобулинов и комплемента. И наоборот, интенсивная фиксация иммуноглобулинов сочетается со слабой клеточной реакцией.

Таким образом, отмечено, что при длительной функции трансплантата происходит усиление роли гуморального фактора по сравнению с клеточным: выраженные и умеренные признаки гуморального отторжения (степень 2–3) встречались в 68% случаев, тогда как клеточная инфильтрация при этом не превышала степень 1В.

В НИИТиИО сравнительная оценка результатов иммуногистохимического анализа и данных коронароангиографии проводилась на группе из 47 человек с аллотрансплантатом сердца [Куприянова, 2005]. Поражения коронарных артерий, по данным ангиографии, были обнаружены у 24 человек. У 5 пациентов сосудистые изменения были выявлены на вскрытии. 4 из этих 5 больных имели на протяжении жизни значительное количество эпизодов выраженного гуморального отторжения. У одного больного гуморальная реакция не превышала степень 1. Из 29 реципиентов с БКА, выявленной ангиографически либо на вскрытии, 22 пациента (76%) имели умеренные или выраженные иммуногистохимические признаки гуморального отторжения еще до появления ангиографически видимых изменений. При этом только у 13 больных на протяжении всего периода наблюдения выявляли признаки клеточного отторжения степени 2–3В. У 7 пациентов при исследовании биоптатов обнаруживали слабую гуморальную реакцию.

Сроки ангиографического выявления болезни коронарных артерий у обследованных пациентов варьировали от 5 месяцев до 15 лет после трансплантации. С целью выяснения возможной связи между временем обнаружения стенозов и сроками выявления иммуногистохимических признаков гуморального отторжения у данной группы больных проследили время появления признаков отторжения.

13 реципиентов демонстрировали иммуноморфологические признаки гуморального отторжения уже в раннем посттрансплантационном периоде (первые 8 недель после пересадки). Ангиографически регистрируемый стеноз у таких больных развивался в среднем в течение 3 лет. У 9 пациентов из 22 признаки гуморального отторжения впервые стали отмечать только в позднем посттрансплантационном периоде. Ангиографические изменения у таких больных выявляли в среднем через 5,5 года после трансплантации. Таким образом, прослеживается тенденция более быстрого появления стенозов коронарных артерий трансплантата у пациентов с ранними проявлениями гуморальной реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги двадцатилетней работы по исследованию ЭМБ с целью мониторинга и анализа признаков гуморального отторжения у больных с аллотрансплантатом сердца, можно сделать следующие выводы.

Морфологический диагноз острого отторжения гуморального типа с уверенностью можно ставить лишь в том случае, когда наряду с морфологическими изменениями удастся выявить полные иммунные комплексы, фиксированные в стенках капилляров и артериол миокарда. Учитываются также дополнительные признаки, сопровождающие гуморальный процесс: усиление экспрессии HLA-DR антигенов на эндотелии капилляров и наличие фибрина в стенках сосудов миокарда.

Наиболее критичным в отношении развития криза отторжения гуморального типа является первый год после трансплантации сердца, однако риск возникновения сохраняется на протяжении всей жизни трансплантата.

В большинстве исследованных биоптатов (79%) выявляли признаки отторжения смешанного типа, при этом степень выраженности гуморальной и клеточной реакции не совпадала: при выраженной клеточной инфильтрации миокарда (степень 3А–3В) отмечали, как правило, лишь незначительную фиксацию иммуноглобулинов и комплемента. И наоборот, интенсивная фиксация иммуноглобулинов (степень 2–3) сочеталась со слабой клеточной реакцией (степень 1А–1В). При длительной функции трансплантата происходит усиление роли гуморального фактора по сравнению с клеточным.

Перманентное выявление в тканях аллотрансплантата сердца иммуногистохимических признаков отторжения гуморального типа позволяет сделать вывод о ревмоподобном процессе, протекающем с обострениями на протяжении всего периода жизни трансплантата. В данный процесс вовлекаются все звенья сосудистого русла аллотрансплантата сердца (капилляры, артериолы, артерии). С иммунологической точки зрения постоянное присутствие признаков отторжения гуморального типа подтверждает важную роль гуморального компонента в качестве патогенетического фактора в развитии болезни сосудов трансплантата. Единственным способом проверки правильности такого предположения является исключение или ослабление гуморального фактора путем систематического использования соответствующей терапии, включающей аферзные методы [5, 6, 12, 18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая Л.В., Баранова Ф.С., Куприянова А.Г. и др. C4d-компонент комплемента как один из маркеров отторжения гуморального типа // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2003. № 4. С. 72–77.
2. Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Кормер А.А. и др. Ревмоподобное течение отторжения гуморального (сосудистого) типа при аллотрансплантации сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 9. С. 337–340.
3. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Баранова Ф.С. и др. Анализ соотношения признаков отторжения гуморального и клеточного типов при длительном функционировании аллотрансплантата сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2002. № 1. С. 28–35.
4. Куприянова А.Г. Иммуноморфологические признаки отторжения гуморального типа в разные периоды после аллотрансплантации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Мебония Н.З., Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н. и др. Применение плазмафереза в лечении болезни коронарных артерий пересаженного сердца и оценка его эффективности // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2009. № 2. С. 25–28.
6. Морозов Б.Н., Остроумов Е.Н., Могирева И.А. и др. Влияние программного плазмафереза на региональную функцию миокарда левого желудочка пересаженного сердца // Вестник трансплант. и искусств. органов. 2002. № 3. С. 39–40.
7. Шумаков В.И. (ред.). Трансплантология. М.: Медицина – Тула: Репроникс Лтд, 1995. 391 с.
8. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В. Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
9. Beletskaya L.V., Baranova F.S., Khalimova Z.A. et al. Immunohistochemical investigation of the heart allograft myocardium (1991–1998). Russian J. of Immunology. 2000. № 5. P. 33–38.
10. Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Baranova F.S. C4d-complement component as one of the humoral rejection marker. J. Heart and Lung Transplantation. 2005. Vol. 24 (8). P. 1125–1126.
11. Book W.M., Kelley L., Gravanis M.B. Fulminant mixed humoral and cellular rejection in cardiac transplant recipient: a review of the histologic findings and literature // J. Heart Lung Transplant. 2003. Vol. 22. № 5. P. 604–607.
12. Dzemeshevich S., Ragimov A., Mikhaylov Y. et al. Plasmapheresis in the treatment of posttransplant cardiomyopathy // Artif. organs. 1998. № 22. P. 197–202.
13. Hammond E.H., Yowell R., Nunoda Sh. et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observation and clinical implication // J. heart lung transplant. 1989. № 8. P. 430–443.
14. Hammond E.H., Hansen J.K., Spenser L.S. et al. Immunofluorescence of endomyocardial biopsy specimens: method and interpretation // J. Heart Lung Transplant. 1993. № 12. P. 115–124.
15. Hammond E.H., Stehlik J., Snow G. Utility of Histologic Parameters in Screening for Antibody-Mediated Rejection of Cardiac Allograft: A Study of 3170 Biopsies // J. Heart Lung Transplant. 2005. № 24. P. 2015–2021.
16. Malafa M., Mancini M.C., Myles J.L. et al. Successful treatment of acute humoral rejection in heart transplant patient // J. Heart Lung Transplant. 1992. № 11. P. 486–491.
17. Mehra M.R., Kobashigawa J.A. Advances in Heart and Lung Transplantation 2004: Report From the 24th International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, San Francisco, April 21–24, 2004 // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. № 8. P. 925–930.
18. Olsen S.L., Wagoner L.E., Hammond E.H. et al. Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment options and future consideration // J. Heart Lung Transplant. 1993. № 12. P. 135–142.
19. Platt J.L. C4d and the fate of organ allografts // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 2419–2002.
20. Shumakov V.I., Beletskaya L.V., Baranova F. et al. Evidence for antibody and immunocomplex deposition in heart transplantation: a report of three cases // J. Heart Lung Transplant. 1992. № 11. P. 1209–1212.
21. Sibley R.K. Pathology and immunopathology of solid organ graft rejection // Transplantation proceed. 1981. Vol. 21. P. 14–17.
22. Smith R.N., Broussides N., Grazette L. et al. C4d deposition in cardiac allografts correlates with alloantibody // J. Heart Lung Transplant. 2005. Vol. 24. № 9. P. 1202–1210.
23. 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. Vol. 24. № 11. P. 1710–1720.
24. Takemoto S., Zeevi A., Feng S. et al. A national conference to assess antibody mediated rejection in solid organ transplantation // Am. J. Transplant. 2004. 4. P. 1–9.
25. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulation anti-HLA antibodies and the immunopathologic pattern of vascular rejection // J. Heart Lung Transplant. 2000. Vol. 19. № 6. P. 518–521.
26. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management // J. Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 23. №5 (Suppl.). P. 187–193.

МУЛЬТИСПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОБСЛЕДОВАНИИ ДОНОРОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФРАГМЕНТА ПЕЧЕНИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

Абрамова Н.Н., Муслимов Р.Ш., Уваров К.А.

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

Цель работы – показать возможности мультиспиральной компьютерной томографии в обследовании доноров при родственной трансплантации печени. Было обследовано 104 потенциальных донора фрагмента печени. Применялся томограф Somatom «Sensation-64» фирмы Siemens, протокол мультифазного сканирования. Метод показал высокие диагностические возможности в расчетах объемов фрагмента печени, артериального и венозного кровоснабжения печени.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, трансплантация печени, донор

MULTISPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN DONORS EVALUATION FOR LIVING RELATED LIVER TRANSPLANTATION

Abramova N.N., Muslimov R.S., Uvarov K.A.

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

The purpose was to determine the possibilities of Multispiral computed tomography (MSCT) in evaluation of potential living liver related donors. A total of 104 potential donors were examined with «Siemens» Somatom «Sensation-64» MSCT-scanner. The technique provides comprehensive preharvest analyses of vascular anatomy and liver volumes in living family related liver donors.

Keywords: multispiral computed tomography, liver transplantation, donor

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных направлений эффективного лечения больных, в том числе детского возраста, с терминальной стадией печеночной недостаточности является трансплантация печени от живого родственного донора.

Терминальная печеночная недостаточность – исход разнообразных заболеваний печени: хронических вирусных и аутоиммунного гепатитов, алкогольной болезни печени, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, билиарной атрезии и гипоплазии, болезни Кароли, синдрома Бадда–Киари, болезней обмена. К болезням обмена относятся: болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина и другие. Необходимо отметить и острые состояния – острые вирусные гепатиты, лекарственные гепатиты, токсическое

поражение печени. Пациенты с неоперабельными первичными опухолями печени также являются кандидатами на пересадку печени [1].

Количество родственных трансплантаций печени в последнее время возрастает, поскольку это позволяет частично решить проблему дефицита донорских органов, избежать длительного периода ожидания донорского органа, а также обеспечивает возможность выбора оптимального периода для трансплантации наряду с минимальным риском для донора.

Трансплантация печени от родственного донора – операция, заранее планируемая, что позволяет определить тактику хирургического вмешательства и произвести подготовку донора и реципиента, одним из важнейших аспектов которой является подробнейшее обследование выбранного потенциального донора [1–3].

Статья поступила в редакцию 5.06.09 г.

Контакты: Абрамова Наталья Николаевна, зав. отделением рентгенодиагностики ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова. **Тел.** (495) 508-80-63, **e-mail:** magtranspl@mail.ru

Стандартное обследование донора включает полный набор лабораторно-инструментальных методов исследования, на последних этапах обследования применяется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Метод практически безопасен для пациента, поскольку является мини-инвазивным и наряду с этим обладает высокой разрешающей способностью в визуализации паренхимы печени, сосудистых структур. Уже накоплен достаточный опыт в МСКТ-исследованиях печени, печеночных артерий и вен [4, 9]. Однако по мере совершенствования техники и программного обеспечения томографов многие диагностические проблемы решаются быстрее, повышается качество изображений, появляется возможность более четко оценить структурно-анатомические особенности органа.

Цель данной работы – показать возможности МСКТ и ангиографии с болюсным контрастным усилением в исследовании печени, печеночных артерий, портальных и печеночных вен у доноров при родственной трансплантации печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 104 потенциальных донора фрагмента печени (60 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 19 до 54 лет, средний возраст которых составил $34,1 \pm 9,06$ года. Доноры правой доли печени составили 58 человек, левого латерального сектора – 46.

МСКТ включалась в программу обследования после проведения многочисленных тестов, начиная с изучения семейного анамнеза, психологического статуса, клинических данных, лабораторных тестов, ультразвукового исследования органов брюшной полости, желчных путей и доплеровского исследования сосудов печени. К обязательным лабораторным тестам помимо общепринятых относились: оценка АВО-совместимости, HLA-типирование, кросс-матч для АВО-совместимых потенциальных доноров.

МСКТ выполнялась на приборе Somatom «Sensation-64» фирмы Siemens. Для внутривенного введения болюса контрастного вещества использовали шприц-инжектор фирмы Medrad.

Программой выбора явился мультифазный протокол сканирования, который включал в себя нативное исследование, артериальную, венозную и отсроченную фазы сканирования. Во всех случаях применялись контрастные неионные препараты (с содержанием йода 350–370 мг/мл) в дозе 80–100 мл со скоростью 4,5–5 мл/с. Исследование проводилось с задержкой дыхания на выдохе. Было произведено автоматическое отслеживание болюса контраста с помощью программы «Bolus-track», с установкой триггера на супраренальный отдел брюшной аорты.

Реконструированные поперечные срезы в артериальную, венозную и отсроченную фазы сканирования размещались поочередно на карте 3D-реконструкций, где осуществлялся постпроцессинг. Производилось изучение анатомических структур печени, качественная и количественная оценка состояния паренхимы, исключались очаговые поражения печени, жировой гепатоз, строились 3D-изображения для представления ангиоархитектоники сосудов печени, измерялись диаметры артерий и вен.

Одним из важных условий при оценке доноров фрагмента печени явилось определение объема резецируемого сегмента и оставшейся паренхимы печени. Подсчет объема предполагаемого трансплантата и печени в целом производился в программном приложении «Volume» путем выделения контуров зоны интереса на последовательных аксиальных срезах. У доноров правой доли печени объем предполагаемого трансплантата подсчитывался относительно срединной печеночной вены с отступом от последней на 8–10 мм вправо. Линия подсчета объема левого латерального сектора проводилась с использованием борозды круглой связки печени. При необходимости производился расчет объема всей левой доли, включая 4-й сегмент печени. Помимо исследования печени параллельно проводилась оценка органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оптимальное контрастирование брюшной аорты и ее ветвей достигалось на 15–26-й секунде сканирования (артериальная фаза). В фазе портальной вены, которая наступала на 30–40-й секунде исследования от начала введения болюса, усиление в аорте быстро уменьшалось, а в системе воротной вены максимально возрастало, что давало возможность визуализировать систему воротной вены. На 50–60-й секунде исследования наступала отсроченная фаза, оптимальная для визуализации печеночных вен и нижней полой вены. Отсроченную фазу можно повторить через 10 с для более точной визуализации печеночных вен.

При оценке паренхимы печени были выявлены признаки жирового гепатоза у 3 пациентов (плотность паренхимы печени снижена до 30–40 ед. НУ при норме 50–60 ед.), мелкие единичные простые кисты – у 10 пациентов, мелкие кальцинаты в паренхиме печени – у 3 пациентов. У 11 пациентов были диагностированы кисты почек.

При расчете объемов предполагаемого трансплантата и всей печени объемы правой доли печени находились в пределах от 580 до 1140 см³, что относительно объема всей печени составило от 50,4 до 55,4%. Объемы левого латерального сектора нахо-

дились в интервале от 136 до 810 см³, что в процентном выражении составляло от 13 до 38,8%.

При сравнении объема фрагмента печени по данным МСКТ и массы полученного на операции трансплантата разница определялась от 8 г (для левого латерального сектора) до 112 г (для правой доли), при этом средняя ошибка составила 47,7 г.

Анализируя артериальное кровоснабжение печени (артериальная фаза контрастирования), нами была использована классификация С.В. Готье и соавт. для систематизации классической и вариантной артериальной анатомии печени [1]. Данные представлены в табл. 1. Кровоснабжение 4-го сегмента рассматривалось отдельно и представлено в табл. 2. На рис. 1 представлен вариант смешанного кровоснабжения печени.

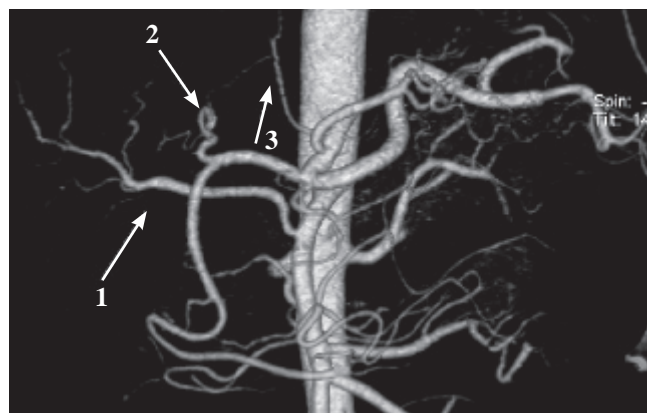


Рис. 1. Вариант артериального кровоснабжения печени (V тип)

Таблица 1

Варианты артериального кровоснабжения печени

Варианты	Описание	Кол-во пациентов	Частота, %
I	Классическое отхождение собственно печеночной артерии от общей печеночной артерии с делением на правую и левую печеночные артерии	58	55,7
II	Отсутствие собственно печеночной артерии	11	10,5
III	Наличие ветви от левой желудочной артерии к II и III сегментам печени	13	12,5
IV	Участие верхней брыжеечной артерии в кровоснабжении печени		
IVA	Общая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной, дополнительных ветвей нет	3	2,9
IVБ	Правая доля печени кровоснабжается из верхней брыжеечной артерии, левая доля питается от собственно печеночной артерии	8	7,6
IVВ	Правая доля печени получает дополнительную ветвь от верхней брыжеечной артерии при наличии правой и левой печеночных артерий с классическим делением	3	2,9
V	Смешанный тип кровоснабжения – правая доля питается от верхней брыжеечной артерии, левая – из собственно печеночной артерии, латеральный сектор – от левой желудочной артерии	5	4,8
VI	Дополнительная группа		
		3	2,9

Таблица 2

Варианты кровоснабжения IV сегмента печени

Варианты	Описание	Кол-во пациентов	Частота, %
I	Левая доля, включая IV сегмент, питается из левой печеночной артерии, правая доля – от правой печеночной артерии	60	57,7
II	Правая печеночная артерия кровоснабжает правую долю, отдавая ветвь к IV сегменту	20	19,2
III	IV сегмент получает два сосуда: от правой и левой печеночных артерий	13	12,5
IV	Собственно печеночная артерия делится на три ветви, средняя из которых питает IV сегмент	5	4,8
V	IV сегмент питается левой печеночной артерией, II и III сегменты – отдельной ветвью от левой желудочной артерии; правая доля питается от правой печеночной артерии	3	2,9
VI	Дополнительная группа		
		3	2,9

При обобщении вариантов ветвления воротной вены пациенты распределились по группам следующим образом: 1) классический тип (бифуркация) выявился у 84 обследованных, что составило 80%; 2) трифуркация (рис. 2) выявилась у 8 обследованных (7,6%); 3) сочетание бифуркации воротной вены с наличием мелких ветвей – у 3 пациентов (7,6%); 4) транспозиция правых парамедианных вен (рис. 3) – у 9 пациентов (8,6%) (рис. 3).

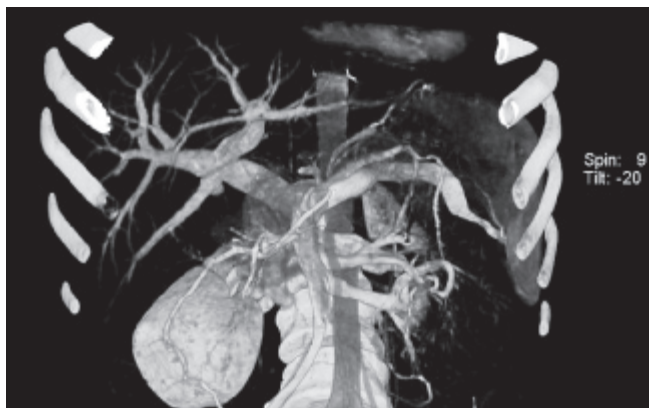


Рис. 2. Трифуркация воротной вены



Рис. 4. Общий ствол срединной и левой печеночных вен.

На основании данных, полученных методом МСКТ, были сформированы следующие варианты кавального оттока (впадения печеночных вен):

- 1) классический вариант – раздельное впадение правой, срединной и левой печеночных вен – встречался у 41 пациента, что составило 39,9%;
- 2) наличие правой печеночной вены и общего ствола срединной и левой печеночных вен (рис. 4) встречалось у 13 доноров (12,5%);
- 3) наличие правой печеночной вены и впадение левой и срединной вены общим устьем наблюдалось у 10 (9,6%);
- 4) дополнительные вены правой доли, в том числе самостоятельно впадающие в нижнюю полую вену (рис. 5), встречались у 11 обследованных (10,5%);
- 5) впадение крупной вены VIII сегмента в срединную вену встречалось у 9 пациентов (8,6%);
- 6) самостоятельное впадение вен левой доли, в том числе от IV сегмента, в нижнюю полую вену встречалось у 7 обследованных (6,7%);
- 7) сочетание вариантов – у 13 пациентов (12,0%).



Рис. 3. Транспозиция правых парамедианных вен

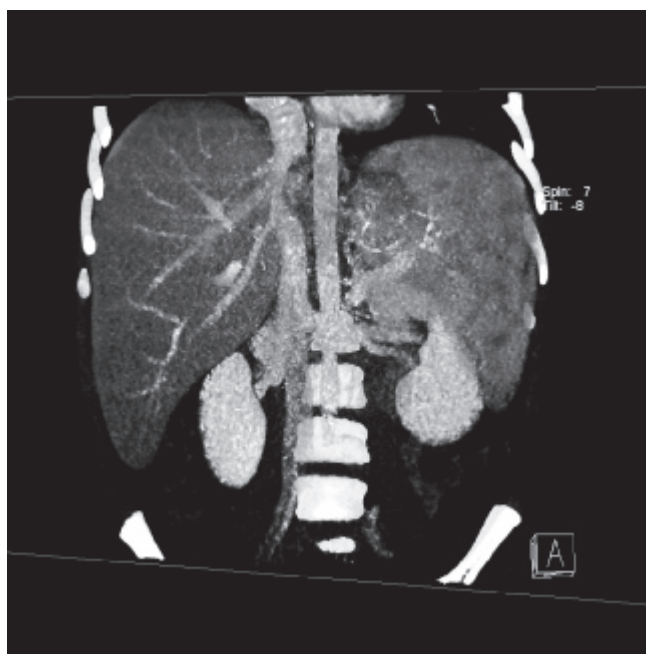


Рис. 5. Дополнительная правая нижняя печеночная вена

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику МСКТ кардинальным образом изменило диагностические подходы к обследованию пациентов в абдоминальной хирургии, особенно при родственной трансплантации печени, поскольку этот метод полностью заменил рентгеновскую контрастную ангиографию, что отмечается большинством авторов, работающих в этой области [1, 4, 10].

Метод достаточно прост для пациента, так как контрастное вещество вводится внутривенно в объеме, не превышающем 100 мл, а использование

неионных (изоосмолярных) контрастных средств минимизирует их побочное действие, а именно нефротоксичность. В наших исследованиях не наблюдалось каких-либо побочных реакций у пациентов при введении контрастного препарата.

Использование мультidetекторных томографов делает исследование очень быстрым, продолжительностью 1–2 минуты. Совершенствование программного обеспечения томографов дает возможность получать трехмерные изображения, в том числе виртуальные (VRT), представленные на рисунках, необходимые для хирургов [7, 8]. Кроме того, трехмерные изображения облегчают расчет объемов предполагаемого трансплантата и печени в целом, поскольку корректность расчетов данных параметров уменьшает риск операции как для донора, так и для реципиента [1]. По данным некоторых исследований, МСКТ дает наиболее точную информацию об объеме предполагаемого трансплантата, превосходя антропометрические методы, позволяя произвести виртуальную резекцию печени [5, 6]. В наших исследованиях объем фрагмента печени при МСКТ был сопоставим с массой полученного трансплантата на операции.

При анализе данных МСКТ по артериальному кровоснабжению печени мы использовали классификацию, основанную на патологоанатомическом материале [1]. Результаты МСКТ по количеству и процентному соотношению пациентов в группах были сопоставимы с данными патологоанатомических исследований. В дополнительные группы были отнесены пациенты с отхождением общей печеночной артерии непосредственно от аорты (n = 2), в одном случае правая доля печени кровоснабжалась от верхней брыжеечной артерии, левая доля – от левой желудочной. В кровоснабжении 4-го сегмента в одном случае артерия к 4-му сегменту отходила от желудочно-двенадцатиперстной артерии, в двух случаях – от общей печеночной артерии.

При суммировании данных МСКТ по вариантам ветвления воротной вены нами были отмечены все группы патологоанатомической классификации С.В. Готье. Превалирующее значение при этом занимали пациенты с бифуркацией воротной вены.

Существующая классификация впадения печеночных вен Р. Soyer и соавт. в модификации S. Orguc, M. Tercan является наиболее подробной [1, 2]. При анализе впадения печеночных вен с использованием метода МСКТ мы делали акцент на расположении трех основных вен – правой, срединной и левой, поскольку это определяло вариант резекции фрагмента печени. Кроме того, определялись крупные дополнительные вены, которые могли бы повлиять на ход резекции фрагмента печени.

Необходимо отметить, что данные МСКТ по артериальному и венозному кровоснабжению печени были подтверждены на операции.

В настоящее время в России нет адекватного рентгеноконтрастного препарата, экскреция которого осуществляется печенью, что не позволяет производить диагностику вариантов строения желчных протоков методом МСКТ, поэтому все потенциальные доноры после проведения МСКТ направляются на дообследование с помощью магнитно-резонансной холангиографии.

Таким образом, МСКТ является высокоинформативным методом в изучении анатомических особенностей строения и кровоснабжения печени и при этом зарекомендовала себя как метод выбора в обследовании потенциальных доноров при родственной трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. Медицинское информационное агентство. М., 2008. 246 с.
2. Ким Э.Ф. Клинические и хирургические аспекты прижизненного донорства фрагментов печени: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2008. 288 с.
3. Guiney M.J., Kruskal J.B., Sosna J. et al. Multi-Detector Row CT of Relevant Vascular Anatomy of the Surgical Plane in Split-Liver Transplantation // Radiology. 2003. Vol. 229. 401 p.
4. Lee S.S., Kim T.K., Byun J.H. et al. Hepatic Arteries in Potential Donors for Living Related Liver Transplantation: Evaluation with Multi-Detector Row CT Angiography // Radiology. 2003. Vol. 227. P. 391–399.
5. Lemke A.J., Brinkmann M.J., Schott T. et al. Living Donor Right Liver Lobes: Preoperative CT Volumetric Measurement for Calculation of Intraoperative Weight and Volume // Radiology. 2006. Vol. 240. P. 736–742.
6. Nakayama Y., Li Q., Katsuragawa S. et al. Automated Hepatic Volumetry for Living Related Liver Transplantation At Multisection CT // Radiology. 2006. Vol. 240. P. 743–748.
7. Schroeder T., Radtke A., Kuehl H. et al. Evaluation of Living Liver Donors with an All-inclusive 3D Multi-Detector Row CT Protocol // Radiology. 2006. Vol. 238. P. 900–910.
8. Schroeder T., Nadalin S., Stattaus J. et al. Potential Living Liver Donors: Evaluation with an All-in-One Protocol with Multi-Detector Row CT // Radiology. 2002. Vol. 224. P. 586–591.
9. Winter T.C., Freeny P.C., Nghiem H.V. et al. Hepatic arterial anatomy in transplantation candidates: evaluation with three-dimensional CT arteriography // Radiology. 1995. Vol. 195. 363 p.
10. Zajko A.B., Bron K.M., Starzl T.E. et al. Angiography of liver transplantation patients // Radiology. 1985. Vol. 157. 305 p.

ОРТОТОПИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: РОЛЬ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ

*Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Генералов М.И., Жеребцов Ф.К.,
Кротова О.А., Герасимова О.А., Майстренко Д.Н., Козлов А.В., Руткин И.О.*

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

В работе обсуждается эффективность интервенционных радиологических процедур у больных перед и после ортотопической трансплантации печени (ОТП). За период 1998–2008 гг. ОТП выполнена 53 пациентам. Лечебные эндоваскулярные вмешательства осуществлены у 20 из этих больных. Предоперационные процедуры выполнены у 13 пациентов: масляная химиоэмболизация печеночной артерии (МХЭПА, n = 5), наложение внутривенного портосистемного шунта (TIPS, n = 8). У 7 больных произведены 8 послеоперационных вмешательств: дренирование и/или стентирование желчных протоков (n = 4), реканализация и стентирование стеноза/окклюзии нижней полой вены (НПВ, n = 2), баллонная дилатация кава-кавального анастомоза (n = 1), эмболизация селезеночной артерии (n = 1). После МХЭПА отмечено уменьшение злокачественной опухоли или замедление ее роста у всех 5 пациентов, ОТП к настоящему времени осуществлена у 3 из них. В результате TIPS снижение портальной гипертензии произошло у всех больных, ОТП выполнена в 3 наблюдениях. Все послеоперационные процедуры были также технически и клинически успешны. Методы интервенционной радиологии позволяют продлить время ожидания донорской печени у больных, которым требуется ОТП. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства позволяют устранить послеоперационные билиарные и сосудистые стриктуры, а также другие осложнения ОТП.

Ключевые слова: трансплантация печени, интервенционная радиология, артериальная химиоэмболизация, портосистемный шунт, баллонная дилатация, стентирование

ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: ROLE OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

*Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Generalov M.I., Zhrebtsov F.K., Krotova O.A.,
Gerasimova O.A., Maystrenko D.N., Kozlov A.V., Rutkin I.O.*

Federal State Institution «Russian Research Centre of Radiology and Surgical Tehnologies» of the Federal Agency on High Technique Medical Care, Saint-Petersburg

To study therapeutic modalities of interventional radiology in patients (pts) before and after orthotopic liver transplantation (OLT). OLT was performed in 53 pts between 1998 and 2008. Endovascular treatments were performed in 20 pts. Pre-OLT interventional procedures included transcatheter arterial chemoembolization (5 patients) and TIPS (8 patients). Post-OLT procedures were: dilatation or/and stenting of biliary strictures (4), stenting of IVC (2), balloon dilatation of cava-caval anastomosis (1), partial splenic embolization (PSE) in steel syndrome (1). All IR procedures were technically successful. There was no mortality or serious complication. After chemoembolization, there was partial tumor response in all 5 patients with HCC; two successfully transplanted are alive without recurrence in 11 and 15 months. After TIPS, 3 pts underwent OLT. Satisfactory biliary passage was achieved in all pts with strictures. Clinical symptoms and liver function improved in three pts with venous strictures. After PSE, steal syndrome regressed rapidly. All pts are asymptomatic and well in 5–24 mo after IR treatment. IR procedures prolong long-term patient survival before OLT and may improve outcomes in pts after OLT.

Key words: liver transplantation, interventional radiology, chemoembolization, therapeutic, portocaval shunt, transjugular, balloon dilatation, stenting

Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.

Контакты: Таразов Павел Гадельгараевич, д. м. н., профессор, руководитель отделения ангиографии и интервенционной радиологии.

Тел. +7 (812) 596-87-66, **e-mail:** tarazovp@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ортопическая трансплантация печени (ОТП) является одной из самых сложных хирургических операций не только в техническом, но и в организационном плане [1]. Выполнение ОТП требует слаженной работы группы, состоящей из хирургов, анестезиологов-реаниматологов, гастроэнтерологов, рентгенологов.

Нередко перед или после ОТП требуется выполнение диагностических или лечебных ангиографических вмешательств [2, 15, 16, 22], однако эти вопросы пока не нашли отражения в отечественной литературе. Цель настоящей работы – определить значение методов интервенционной радиологии у больных, которым планируется или выполнена ОТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РНЦРХТ за период 1998–2008 гг. ОТП произведена у 53 пациентов. Лечебные рентгеноэндovasкулярные вмешательства выполнены у 20 больных (табл.).

Таблица

Характер выполненных рентгеноэндovasкулярных вмешательств

Характер вмешательства	Число больных
Перед ОТП:	13
– МХЭПА	5
– TIPS	8
После ОТП:	7
– дренирование желчных протоков	2
– эндобилиарное стентирование	2
– баллонная дилатация кава-кавального соустья	1
– стентирование нижней полой вены	1
– стентирование нижней полой вены и эмболизация селезеночной артерии	1
<i>Всего</i>	20

Масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) выполнили у 5 больных гепатоцеллюлярной карциномой в надежде стабилизировать рост опухоли и продлить период ожидания донорской печени. В ангиографическом кабинете выполняли пункцию бедренной артерии, ангиографию печени, затем МХЭПА [7]. У четырех больных с солитарной опухолью 3–5 см на фоне цирроза печени осуществили суперселективную МХЭПА суспензией 30 и 50 мг доксорубина в 5–7 мл липиодола и 0,5 см³ гемостатической губки (рис. 1). У одной пациентки с 8 злокачественными узлами 3–7 см в диаметре выполнили 5 МХЭПА с интервалами 2 мес.

TIPS для остановки (n = 1) или предупреждения (n = 7) рецидива кровотечения из варикозно расши-

ренных вен пищевода и желудка (ВРВ) наложен у 8 больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией; у всех ранее выполнялось лигирование ВРВ.

Для создания шунта использовали стандартный набор инструментов TIPSS-200 (Cook, США). Производили пункцию и катетеризацию правой внутренней яремной вены. Катетер проводили через правые камеры сердца в нижнюю полую и далее в печеночную вену (обычно в одну из правых). После выполнения венограмм измеряли свободное и заклиненное давление, по разнице между которыми судили о величине порто-венозного градиента. Из печеночной вены специальной иглой осуществляли пункцию паренхимы печени по направлению к подходящей для анастомоза ветви воротной вены (обычно кпереди и вниз на 5–6 см).

После успешной пункции в *v. portae* вводили проводник и катетер. Осуществляли баллонную дилатацию внутривенного пункционного тракта до 8–10 мм. В созданный канал устанавливали саморасправляющийся металлический стент (рис. 2). Использовали отечественный стент из мононити нитинола [4] у одного, стент-графт Viatorr (Gore, США) у трех, SMART Control (Cordis, США) у четырех больных. Выполняли контрольные снимки, измеряли порто-системный градиент. При выраженном заполнении ВРВ выполняли их эмболизацию этанолом, цианоакрилатным клеем, металлическими спиралями.

Механическая желтуха вследствие ишемического стеноза билио-билиарного анастомоза развилась через 3, 3, 5 и 9 мес. после ОТП у четырех пациентов. Лечение начинали с чрескожной чреспеченочной холангиографии и установки наружно-внутреннего желчного дренажа. В дальнейшем у двух пациентов выполняли периодические дилатации стриктуры, постепенно увеличивая диаметр баллонного катетера и дренажа. Еще у двух пациентов осуществили стентирование зоны препятствия (рис. 3) металлическим саморасправляющимся стентом SMART Control (Cordis, США) или стент-графтом Viabil (Gore, США).

Стеноз кава-кавального соустья наблюдался у одной пациентки через 6 мес. после ОТП, была выполнена баллонная дилатация анастомоза до диаметра 20 мм. Еще у двух больных (3 и 24 мес. после ОТП) наблюдались стеноз или окклюзия супрапеченочного отдела нижней полой вены (НПВ); для коррекции были использованы реканализация, баллонная дилатация и стентирование суженного участка стентом Gianturco-Rösch (Cook, США) (рис. 4). В дальнейшем у одной из этих пациенток диагностировано «обкрадывание» артериального кровотока печени за счет усиленного кровотока к увеличенной селезенке (так называемый steal-syndrome). Выпол-

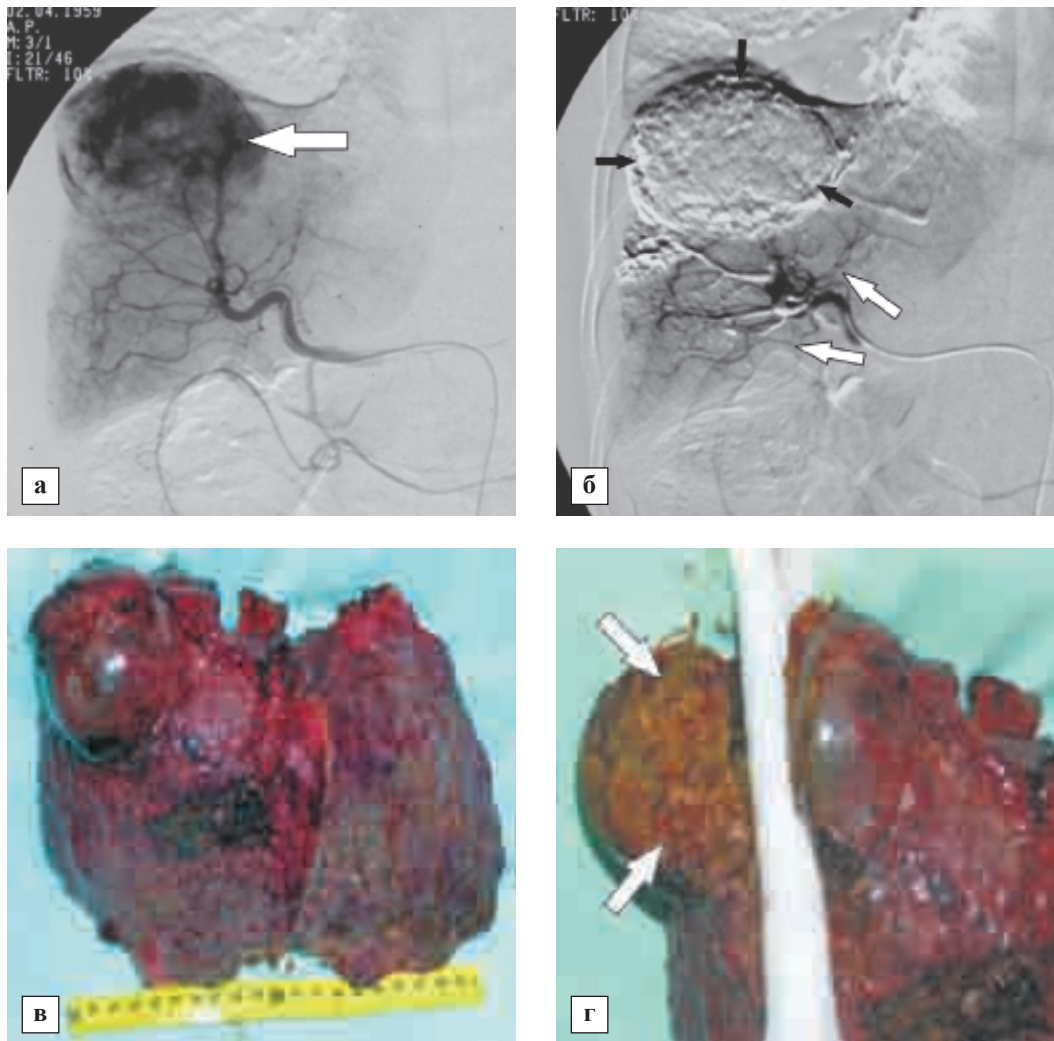


Рис. 1. Масляная химиоэмболизация у больного гепатоцеллюлярным раком: а – ангиография: определяется гиперваскулярный опухолевый узел в проекции правой доли печени (белая стрелка); б – после селективной масляной химиоэмболизации определяется плотное заполнение сосудов опухолевого узла липиодолом (черные стрелки), артериальный кровоток в неповрежденной паренхиме печени сохранен (белые стрелки); в – эксплантат печени реципиента (ОТП через 2 мес. после химиоэмболизации); г – на разрезе определяется тотальный некроз опухолевого узла (белые стрелки)

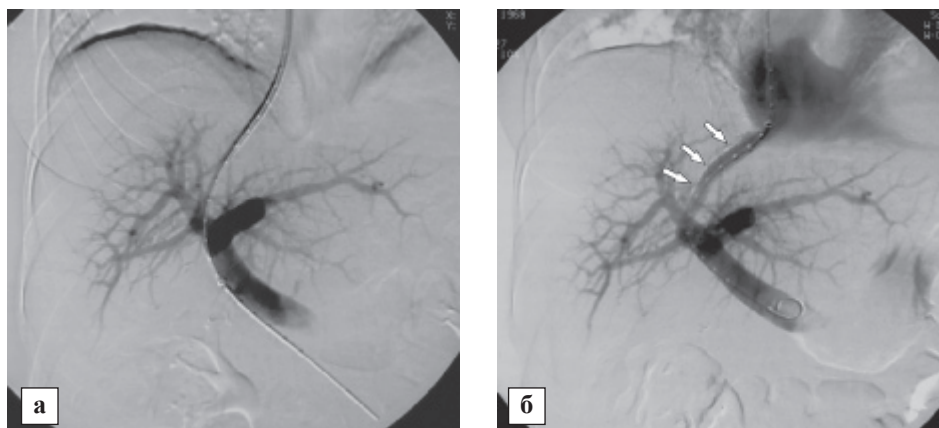


Рис. 2. Трансъюгулярный порто-системный шунт (TIPS): а – выполнена пункция правой ветви воротной вены из печеночной вены, проводник заведен в верхнюю брыжеечную вену; б – контрольная венограмма после установки стента (белые стрелки): определяется адекватный кровоток по созданному шунту

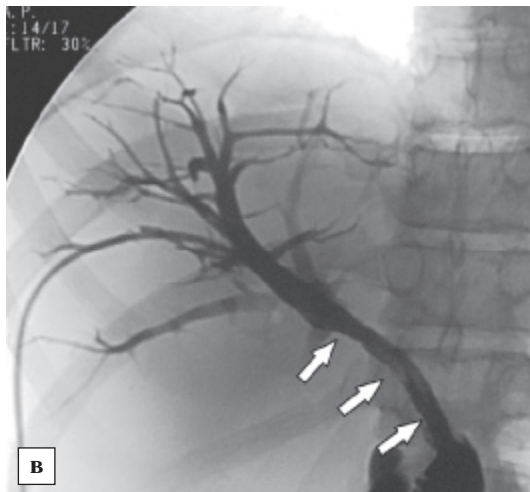
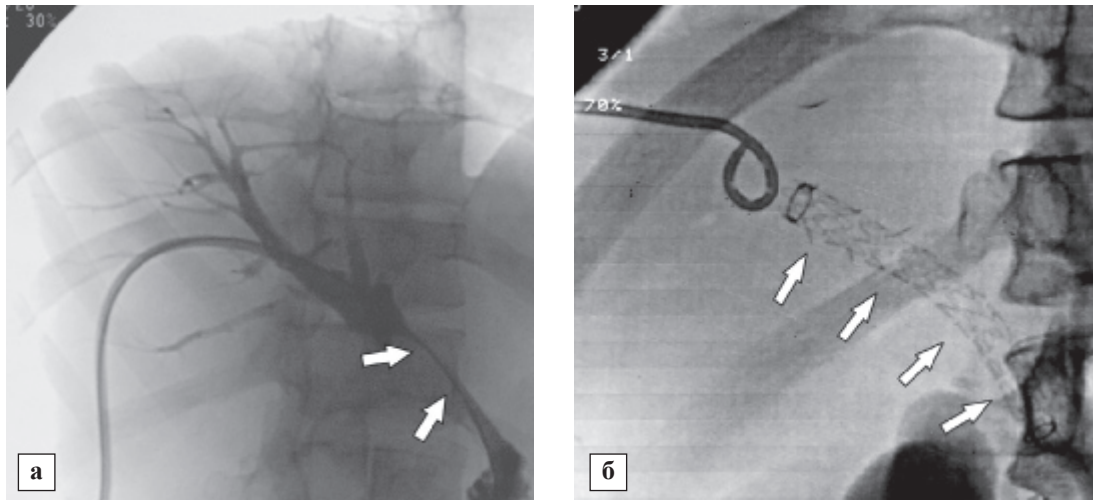


Рис. 3. Эндобилиарное стентирование: а – чрескожная чреспеченочная холангиография: определяется стенозированный участок в проекции билио-билиарного анастомоза (белые стрелки); б – установлен стент-графт Viabil (Gore, США) (белые стрелки); в – контрольная холангиография: стент расправлен (белые стрелки), определяется адекватная эвакуация контрастного препарата в тонкую кишку

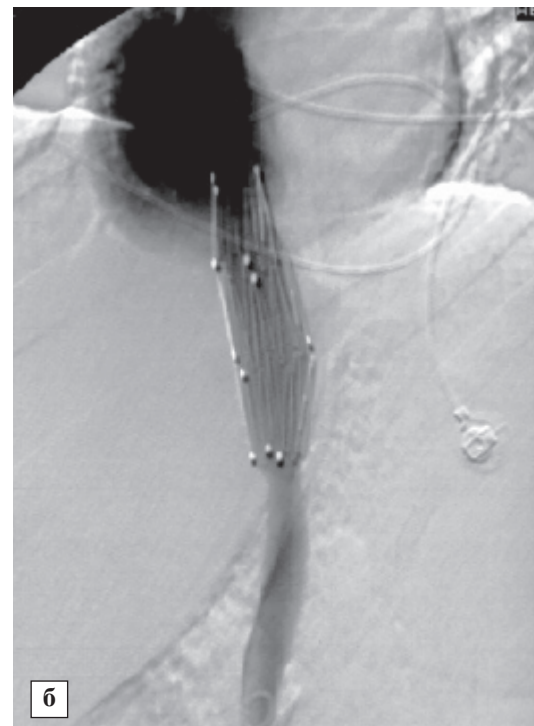
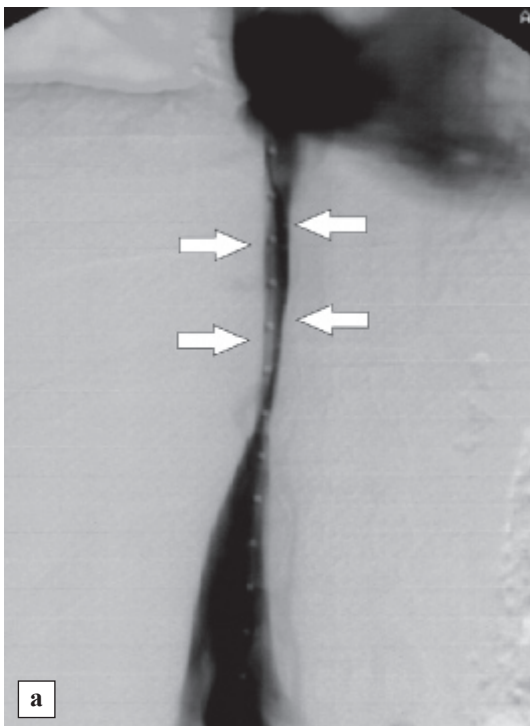


Рис. 4. Стентирование нижней полой вены: а – прямая венография: определяется стеноз супрапеченочного отдела нижней полой вены (белые стрелки); б – контрольная венография после стентирования

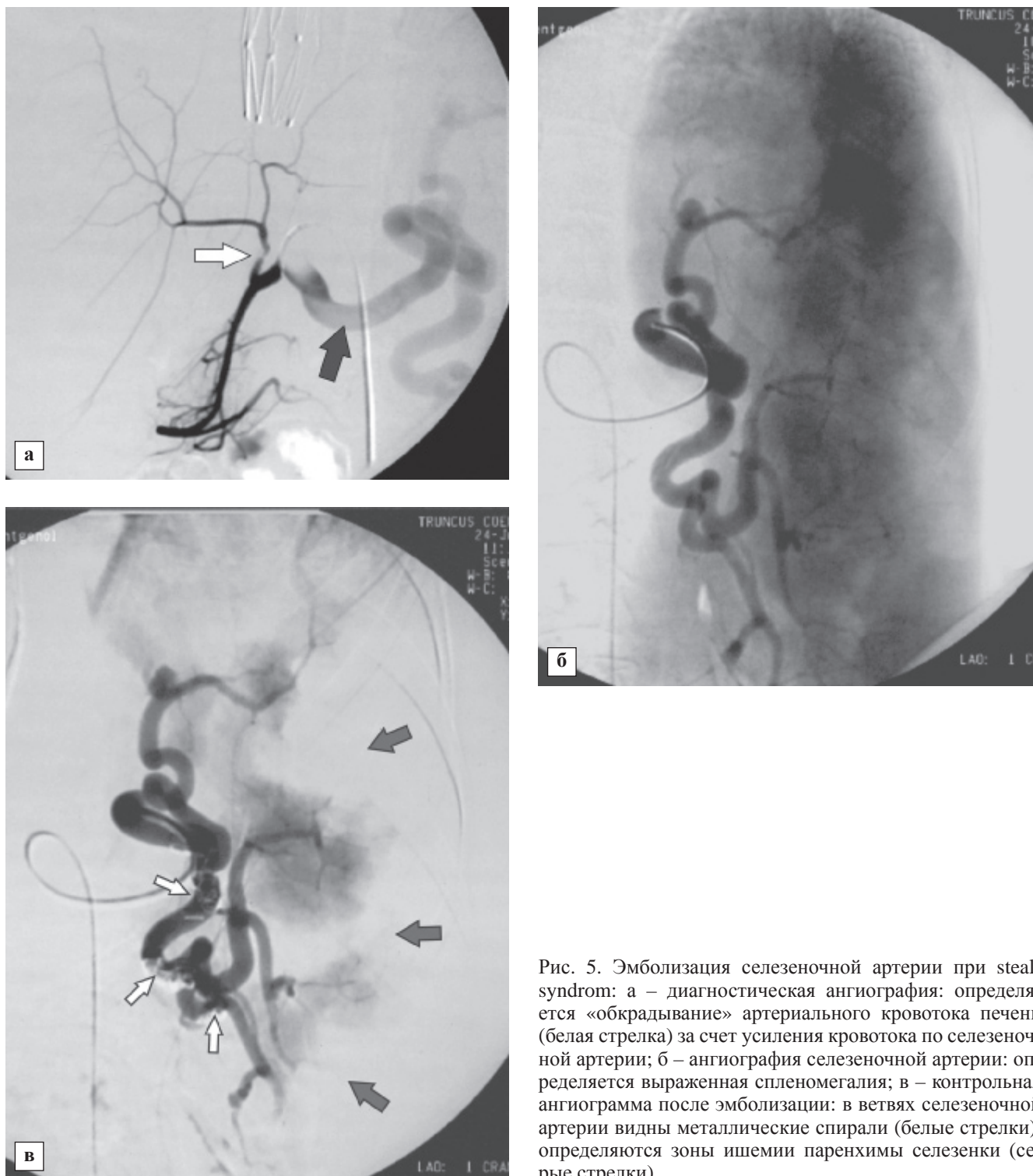


Рис. 5. Эмболизация селезеночной артерии при steal-syndrom: а – диагностическая ангиография: определяется «обкрадывание» артериального кровотока печени (белая стрелка) за счет усиления кровотока по селезеночной артерии; б – ангиография селезеночной артерии: определяется выраженная спленомегалия; в – контрольная ангиограмма после эмболизации: в ветвях селезеночной артерии видны металлические спирали (белые стрелки), определяются зоны ишемии паренхимы селезенки (серые стрелки)

нена эмболизация 50% ветвей селезеночной артерии кубиками гемостатической губки (от 2 × 2 до 2 × 5 мм) и металлическими спиралями (рис. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предоперационные процедуры

В результате пяти МХЭПА, выполненных в течение 8 мес., у одной больной гепатоцеллюлярным раком отмечено уменьшение размеров и числа

опухолевых узлов: к моменту ОТП определялись пять очагов диаметром 2–4 см. К сожалению, через 14 мес. возник рецидив заболевания, и больная умерла через 18 мес. после ОТП. У остальных четырех пациентов после МХЭПА наблюдали уменьшение гепатомы на 25–50% с признаками выраженного некроза. У двух из них выполнена ОТП через 2 и 6 мес., больные живы без рецидива заболевания в течение 11 и 15 мес. Гистологическое исследование удаленной печени показало 90 и 95% некроз опу-

холи. Один пациент находится на листе ожидания 2 мес., а один снят из-за появления через 6 мес. метастазов в легких.

Процедура TIPS была технически успешной у всех 8 пациентов. На контрольных портограммах во всех случаях наблюдался отчетливый интенсивный кровоток по шунту из воротной в нижнюю полую вену, отсутствие заполнения ВРВ. Измерение давления показало снижение порто-венозного градиента в 2–3 раза (до «безопасных» 9–12 мм рт. ст.); лишь в одном наблюдении этот показатель составил 16 мм рт. ст. Появления или нарастания энцефалопатии после TIPS не было.

К настоящему времени у 3 из 8 больных успешно выполнена ОТП через 44 сут, 8 и 19 мес. после TIPS. За этот период кровотечений из ВРВ, нарастания асцита не было. На операции шунт во всех случаях был проходим, без признаков стеноза или тромбоза; стенты в некоторых участках были покрыты «неоинтимой». Пациенты живы в сроки 3, 13 и 24 мес. Еще три пациента находятся на листе ожидания в течение 5, 6 и 12 мес., рецидивов асцита или кровотечения из ВРВ не отмечено.

Умерли двое больных. В одном случае имело место прогрессирование печеночной недостаточности без повторных кровотечений из ВРВ и асцита; пациент погиб через 5 мес., не дождавшись донорского органа. Вскрытие показало адекватную проходимость TIPS. Еще одна пациентка умерла вне пределов клиники через 1 мес. от сепсиса.

Послеоперационные процедуры

Послеоперационные билиарные стриктуры. Купировать механическую желтуху удалось во всех четырех случаях. К настоящему времени повторные дилатации продолжают выполняться у одной пациентки; у другой сформировался анастомоз, достаточный для адекватного оттока желчи, дренаж удален. Стенты, установленные у двух пациентов, функционируют хорошо. Все пациенты находятся в удовлетворительном состоянии через 8–22 мес., рецидивов желтухи не было.

Стеноз кава-кавального анастомоза, проявлявшийся асцитическим синдромом, успешно устранен с помощью баллонной дилатации до 16 мм без стентирования. Асцит регрессировал, пациентка находится в удовлетворительном состоянии в течение 26 мес. после процедуры.

У одной больной кроме асцита были отмечены выраженные отеки нижних конечностей. Диагностирована окклюзия супрапеченочного отдела НПВ. Была успешно выполнена реканализация окклюзированного участка с баллонной дилатацией и стентированием. Симптомы исчезли в течение 4 сут, пациентка наблюдается в удовлетворительном состоянии в течение 12 мес.

Аналогичная процедура по тем же показаниям выполнена еще у одной больной, однако наблюдался лишь частичный эффект в связи с имеющимся также симптомом «обкрадывания» артериального кровотока печени из-за резко увеличенной селезенки. После эмболизации селезеночной артерии асцит регрессировал, больная находится в удовлетворительном состоянии (6 мес.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одна из основных организационных проблем ОТП – недостаток донорских органов. Из-за этого значительная часть больных выбывает из листа ожидания: в случае гепатоцеллюлярного рака – из-за прогрессирования опухоли, при циррозе печени с портальной гипертензией – из-за фатального кровотечения из ВРВ [2, 10, 38]. Задача интервенционных радиологических процедур на предтрансплантационном этапе – дать возможность максимальному числу пациентов дождаться донорского органа.

МХЭПА способствовала уменьшению объема гепатоцеллюлярной карциномы у всех 5 наших пациентов, что позволило у 3 из них успешно осуществить ОТП через 2, 6 и 8 мес. В течение времени ожидания прогрессирования опухоли в печени не наблюдалось. К сожалению, у одного больного возникли внепеченочные метастазы, что послужило причиной отказа от ОТП.

Наши первые результаты соответствуют данным современной литературы. Е. Альа с соавт. [8] обнаружили, что ХЭПА вызывает выраженный (более 90%) некроз узлов гепатоцеллюлярного рака и способствует замедлению роста опухоли, что позволяет продлить время ожидания ОТП до 6 мес. Чем более полный некроз опухоли возникает после ХЭПА, тем лучше отдаленный результат ОТП [10, 32]. D. Harnois с соавт. [24] выполнили ХЭПА без масляного контрастного вещества у 24 больных первичным раком печени, находившихся на листе ожидания. ОТП была произведена в среднем через 167 сут. Все пациенты были живы без рецидива в течение 9–55 (в среднем 29) мес. после ОТП. Авторы сделали вывод, что ХЭПА хорошо переносится пациентами и прогноз после ОТП у этих больных можно расценить как отличный. К такому же выводу приходят и другие исследователи [22, 25, 30].

К сожалению, у пациентки с множественными узлами гепатоцеллюлярной карциномы через 14 мес. после ОТП возникло внутривенное прогрессирование. Мы понимали, что риск рецидива в данном случае крайне высок [28], но не видели других альтернатив лечения. По данным литературы, при хорошем ответе на ХЭПА возможен хороший отдаленный результат ОТП даже при превышении Миланских критериев [14, 34, 36].

Методика TIPS нашла применение в лечении таких осложнений портальной гипертензии, как кровотечение из ВРВ и асцит [3, 5, 6, 38]. Однако, несмотря на малую травматичность и эффективность, применение TIPS ограничивается относительно коротким временем его функционирования: через два года у 50–70% больных возникает тромбоз шунта или стеноз соответствующей печеночной вены, что проявляется рецидивом симптомов [39]. Многие авторы считают TIPS заведомо многоэтапной процедурой, требующей тщательного наблюдения пациентов и ангиографического контроля, при необходимости с выполнением корригирующих эндоваскулярных вмешательств: баллонной ангиопластики, установки коаксиальных или параллельных стентов [35, 38].

Что касается больных, которые находятся на листе ожидания, то мнение исследователей однозначно: TIPS является предпочтительной альтернативой хирургическому портокавальному шунтированию из-за тяжести состояния пациентов и возможных технических трудностей ОТП, обусловленных ранее выполненным вмешательством. В данном случае не требуется длительного, в течение многих лет, функционирования шунта: он необходим только на период ожидания донорской печени, который, как правило, составляет несколько месяцев [16, 17, 26].

Показанием к TIPS у 7 из 8 наших больных была угроза кровотечения из ВРВ. Альтернативный метод – эндоскопическое лигирование – был ранее использован у всех пациентов, при этом риск кровотечения вновь расценивался как крайне высокий. Наша точка зрения совпадает с мнением других авторов: когда использованы резервы эндоскопического лигирования, следует планировать выполнение TIPS [20, 31, 41]. Это подтверждается полученными результатами: ни у одного больного в сроки от 1 до 19 мес. после TIPS не возникло рецидива кровотечения. У двух из них успешно выполнена ОТП, а трое продолжают находиться на листе ожидания. Еще у одного больного с помощью TIPS остановлено продолжающееся после лигирования кровотечения из ВРВ, а через 1,5 мес. также произведена ОТП.

Ишемический стеноз билибилиарного или билиодигестивного анастомоза является одним из наиболее частых осложнений ОТП и возникает у 10–15% пациентов [23]. Для лечения используют эндоскопическое дренирование с установкой пластиковых стентов. Если это технически неосуществимо, применяют одну из чрескожных чреспеченочных методик. Первая заключается в наружно-внутреннем дренировании желчных путей и неоднократной баллонной дилатации стриктуры с постепенным увеличением диаметра дренажа. Вторая методика – выполнение однократной баллонной дилатации с первичным стентированием [15, 23].

Мы использовали оба указанных способа. Билиарная стриктура устранена у трех пациентов, у четвертого лечение с помощью баллонной дилатации успешно завершается. Рецидива желтухи в течение 8–22 мес. не наблюдается.

Кроме стеноза и тромбоза печеночной артерии, при которых эффективны ангиопластика и стентирование [18, 27], о других сосудистых осложнениях ОТП известно мало. Имеются описания стеноза воротной вены, кава-кавального анастомоза, нижней полой вены [12, 19, 21]. Баллонная дилатация и стентирование суженных или окклюзированных венозных анастомозов позволяют в большинстве случаев устранить осложнение и избежать ретрансплантации [11, 29, 33]. Наши первые результаты подтверждают данные литературы: баллонная дилатация кава-кавального анастомоза и стентирование нижней полой вены были эффективны у всех трех больных.

Так называемый синдром «обкрадывания» (steal-syndrome) артериального кровотока печени обусловлен усиленным кровотоком из чревного ствола к увеличенной селезенке. Частота неизвестна, поскольку сообщения об этом осложнении ОТП появились лишь несколько лет назад. Для его купирования была предложена эмболизация части ветвей селезеночной артерии. При этом одни авторы рекомендуют проксимальную эмболизацию крупных ветвей, с тем чтобы не вызвать тяжелого болевого синдрома и инфаркта селезенки [13, 37, 40]. Другие же предпочитают дистальную эмболизацию, опасаясь развития коллатералей и рецидива синдрома [9]. Мы использовали комбинированный метод эмболизации (кусочки губки плюс металлические спирали) у единственной больной со steal-syndrome и получили хороший продолжительный эффект.

Таким образом, данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о том, что методы интервенционной радиологии играют важную роль в лечении больных перед и после ОТП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Готье С.В.* Трансплантация печени: современное состояние проблемы // Альманах ин-та хирургии им. А.В. Вишневского. 2008. Т. 3. № 3. С. 9–17.
2. *Гранов Д.А.* Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке // Практическая онкология. 2008. Т. 9. № 5. С. 237–240.
3. *Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Монахов Д.В., Шагинян А.К.* TIPS – новый метод лечения осложнений портальной гипертензии // Анналы хирургии. 2008. № 2. С. 43–46.
4. *Карев А.В., Рыжков В.К., Петрова С.Н., Борисов А.Е.* Новый стент из мононити нитинола в создании чрескожного чреспеченочного портосистемного соустья // Вестник рентгенологии. 2003. № 5. С. 40–42.

5. Рыжков В.К., Карев А.В., Борисов А.Е., Петрова С.Н. Внутривенный портокавальный шунт в лечении портальной гипертензии при циррозе печени // Вестник хирургии. 2007. Т. 166. № 4. С. 11–15.
6. Таразов П.Г. Чрезъяремный внутривенный портокавальный анастомоз при лечении портальной гипертензии (обзор литературы) // Хирургия. 1999. № 7. С. 64–69.
7. Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени // Практическая онкология. 2008. Т. 9. № 4. С. 209–215.
8. Alba E., Valls C., Dominguez J. et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation // Am. J. Roentgenol. 2008. Vol. 190. № 5. P. 1341–1348.
9. Bárcena R., Moreno A., Foriny J.R. et al. Improved graft function in liver-transplanted patients after partial splenic embolization: Reversal of splenic artery steal syndrome? // Clin. Transplant. 2006. Vol. 20. P. 517–523.
10. Bharat A., Brown D.B., Crippin J.S. et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival // J. Am. Coll. Surg. 2006. Vol. 203. № 4. P. 411–420.
11. Carnevale F.C., Machado A.T., Moreira A.M. et al. Midterm and long-term results of percutaneous endovascular treatment of venous outflow obstruction after pediatric liver transplantation // J. Vasc. Intervent. Radiol. 2008. Vol. 19. № 10. P. 1439–1448.
12. Cavallari A., Vivarelli M., Bellusci R. et al. Treatment of vascular complications following liver transplantation: Multidisciplinary approach // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48. № 37. P. 179–183.
13. Chao C.P., Nguyen J.H., Paz-Fumagalli R. et al. Splenic embolization in liver transplant recipients: Early outcomes // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39. № 10. P. 3194–3198.
14. Chapman W.C., Majella Doyle M.B., Stuart J.E. et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation // Ann. Surg. 2008. Vol. 248. № 4. P. 617–624.
15. Cheng Y.F., Chen Y.S., Huang T.L. et al. Interventional radiologic procedures in liver transplantation // Transpl. Int. 2001. Vol. 14. № 4. P. 223–229.
16. Chui A.K.K., Rao A.R.N., Waugh R.C. et al. Liver transplantation in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts // Aust. N.Z. J. Surg. 2000. Vol. 70. P. 493–495.
17. Cosenza C.A., Hoffman A.L., Friedman M.L. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Efficacy for the treatment of portal hypertension and impact on liver transplantation // Am. Surgeon. 1996. Vol. 62. № 10. P. 835–839.
18. Da Silva R.F., Raphe R., Felício H.C. et al. Prevalence, treatment, and outcomes of the hepatic artery stenosis after liver transplantation // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40. № 3. P. 805–807.
19. Egawa H., Tanaka K., Uemoto S. et al. Relief of hepatic vein stenosis by balloon angioplasty after living-related donor liver transplantation // Clin. Transplant. 1993. Vol. 7. № 4. P. 306–311.
20. Ferguson J.W., Hayes P.C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of rebleeding in oesophageal varices // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 18. № 11. P. 1167–1171.
21. Glockner J.F., Forauer A.R. Vascular or ischemic complications after liver transplantation: Pictorial essay // Am. J. Roentgenol. 1999. Vol. 173. № 4. P. 1055–1059.
22. Graziadei I.W., Sandmueller H., Waldenberger P. et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impeded tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome // Liver Transpl. 2003. Vol. 9. № 6. P. 557–563.
23. Hampe T., Dogan A., Encke J. et al. Biliary complications after liver transplantation // Clin. Transplant. 2006. Vol. 20. Suppl. 17. P. 93–96.
24. Harnois D.M., Steers J., Andrews J.C. et al. Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma // Liver Transplant. Surg. 1999. Vol. 5. № 3. P. 192–199.
25. Hayashi P.H., Ludkowski M., Forman L.M. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4. № 5. P. 782–787.
26. Hidajat N., Vogl T., Stobbe H. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Experiences at a liver transplantation center // Acta Radiologica. 2000. Vol. 41. № 5. P. 474–478.
27. Huang Q., Zhai R.Y., Dai D.K. Interventional treatment of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation with balloon-expandable coronary stent // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39. № 10. P. 3245–3250.
28. Kim D.Y., Choi M.S., Lee J.H. et al. Milan criteria are useful predictors for favorable outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation after transarterial embolization // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12. № 43. P. 6992–6997.
29. Kyoden Y., Tamura S., Sugawara Y. et al. Portal vein complications after adult-to-adult living donor liver transplantation // Transplant. Int. 2008. Vol. 21. № 12. P. 1136–1144.
30. Maluf D.G., Stravitz R.T., Williams B. et al. Multimodality therapy and liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: 6 years, single-center experience // Transplant Proc. 2007. Vol. 39. № 1. P. 153–159.
31. McAvoy N.C., Hayes P.C. The use of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in the management of acute oesophageal variceal haemorrhage // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 18. № 11. P. 1135–1141.
32. Millonig G., Graziadei I.W., Freund M.C. et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma // Liver Transpl. 2007. Vol. 13. № 2. P. 272–279.

33. Mizuno S., Sanda R., Hori T. *et al.* Maximizing venous outflow after right hepatic living donor liver transplantation with a venous graft patch // *Dig. Surg.* 2008. Vol. 25. № 1. P. 67–73.
34. Obed A., Beham A., Püllman K. *et al.* Patients without hepatocellular carcinoma progression after transarterial chemoembolization benefit from liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 761–767.
35. Ong J.P., Sands M., Younossi Z.M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS): A decade later // *J. Clin. Gastroenterol.* 2000. Vol. 30. P. 14–28.
36. Otto G., Herber S., Heise M. *et al.* Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 8. P. 1260–1267.
37. Quintini C., Hirose K., Hashimoto K. *et al.* «Splenic artery steal syndrome» is a misnomer: The cause is portal hypertension, not arterial siphon // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14. P. 374–379.
38. Rösch J., Keller F.S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future perspectives // *World J. Surg.* 2001. Vol. 25. P. 337–345.
39. Ter Borg P.C., Hollemans M., Van Buuren H.R. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3–9 years // *Radiology.* 2004. Vol. 231. № 2. P. 537–545.
40. Uflacker R., Selby J.B., Chavin K. *et al.* Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2002. Vol. 25. P. 300–306.
41. Zheng M., Chen Y., Bai J. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. P. 507–516.

СПОСОБ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОТТОКА ЖЕЛЧИ ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПУЗЫРНОГО ПРОТОКА

Полысалов В.Н., Руткин И.О., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А.

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Санкт-Петербург

Описывается разработанный и клинически апробированный авторами способ восстановления оттока желчи при ортотопической трансплантации печени с использованием пузырного протока. Предлагаемый способ позволяет адаптировать диаметры сшиваемых желчных протоков путем создания резервуара за счет рассечения или клиновидного иссечения перегородки между общим печеночным и пузырным протоками и обеспечивает в наиболее физиологичном варианте отток желчи из печени путем формирования билиобилиарного анастомоза по типу «конец в конец».

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарная реконструкция

METHOD FOR RESTORATION OF BILE OUTFLOW IN ORTHOTOPIC TRANSPLANTATION OF LIVER USING CYSTIC DUCT

Polysalov V.N., Rutkin I.O., Borovik V.V., Gerebtsov F.K., Granov D.A.

Federal State Institution «Russian Research Centre of Radiology and Surgical Tehnologies» of the Federal Agency on High Technique Medical Care, Saint-Petersburg

Method for restoration of bile outflow in orthotopic transplantation of liver using cystic duct may find application in anatomic version characterised by parallel location of cystic and common liver ducts in donor. After cholecystectomy, at the level of bile ducts donor segment intersection, common reservoir is formed with application of common liver and cystic ducts by dissection or wedge-shaped excision of partition segment between them. Level of bile ducts donor segment intersection is selected so that diameter of common reservoir coincides with diameter of recipient bile duct, with which biliobiliary anastomosis is formed. Biliobiliary anastomosis is formed as «end to end». If there are mucous and muscular layers in composition of partition between liver and cystic ducts, they are dissected. Edges of mucous layer are sutured. If only mucous layer is present in composition of partition, it is dissected without further suturing. Such approach supply possibility to overcome discrepancy of sutured ducts diameters and provision of bile outflow from liver in the most physiological version with «end to end» anastomosis.

Key words: liver transplantation, biliary reconstruction

Несмотря на явный прогресс в хирургических подходах выполнения пересадки печени, частота ранних и поздних осложнений, связанных с выбором способов формирования билиобилиарных или билиодигестивных анастомозов все еще остается на высоком уровне. По данным литературы, часто-

та билиарных осложнений достигает 24–32% [8], при этом несостоятельность желчных анастомозов встречается в 4,7–16,6% случаев [4], а развитие стриктур наблюдается у 16–24% пациентов [7]. По выражению S. Gruttadauria [5], формирование надежных желчных анастомозов является ахиллесо-

Статья поступила в редакцию 10.06.09 г.

Контакты: *Полысалов Владимир Николаевич, д. м. н., профессор, научный руководитель отдела хирургии.*

Тел. (812) 596-68-56, **e-mail:** polysan@mail.ru

вой пятой не только в аспекте пересадки печени, но и при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей желчных протоков, устранении последствий их повреждений. Трагичность ситуации подтверждается тем, что более чем у половины больных в случае развития перечисленных осложнений возникает необходимость выполнения повторных хирургических вмешательств.

Формирование желчных анастомозов является завершающим этапом выполнения пересадки печени. При ортотопической трансплантации известные способы реконструкции желчных протоков подразделяются на две группы: билиодигестивные (чаще всего с выключенной по Ру петлей тощей кишки) и билиобилиарные анастомозы. Из всех возможных вариантов билиодигестивных соустьев общепризнанным способом является формирование анастомоза между внепеченочным (реже внутривнутрипеченочным) желчным протоком и мобилизованной по Ру петлей тощей кишки (рис. 1).

К преимуществам таких анастомозов относится возможность их формирования при большом диастазе между концами пересеченных желчных протоков, при значительной разнице в диаметре донорского и реципиентского протоков, а также при наличии нескольких желчных протоков в донорской части печени, когда возникает необходимость формирования нескольких соустьев. При этом такой способ анастомозирования имеет существенный недостаток – исключается физиологическое поступление желчи в двенадцатиперстную кишку через Фатеров сосочек, сфинктер которого выполняет замыкательную функцию, препятствуя забросу содержимого двенадцатиперстной кишки в желчные протоки, предотвращая развитие восходящего рефлюкс-холангита. Данное обстоятельство повышает частоту гнойно-септических осложнений у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки печени. Кроме того, поступление

желчи в кишечник, минуя двенадцатиперстную кишку, исключает ощелачивающее ее действие на соляную кислоту желудочного содержимого, что повышает вероятность развития пептических язв двенадцатиперстной кишки.

Немаловажным является тот факт, что в случае развития стриктуры билиодигестивного анастомоза исключается возможность ее устранения путем эндоскопической ретроградной транспапиллярной катетеризации желчных протоков, дилатации участка сужения с установкой стента. При данных обстоятельствах возникает необходимость чрескожной чреспеченочной катетеризации желчных протоков с установкой стента или повторная лапаротомия, что повышает травматичность вмешательства.

Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что общемировые тенденции в реконструкции желчных протоков при ортотопической трансплантации печени заключаются в стремлении сохранить физиологический путь оттока желчи из донорской печени в двенадцатиперстную кишку путем формирования билиобилиарных анастомозов. Указанная задача решается двояко: наложением анастомозов либо по типу «конец в конец», либо «бок в бок».

При анастомозировании протоков «бок в бок» ширина образуемого соустья не должна быть менее 15 мм [6]. Такое условие существенно снижает вероятность образования стриктуры анастомоза. Важными достоинствами являются возможность формирования билиобилиарного анастомоза при небольшом диаметре внепеченочных желчных протоков (менее 4 мм), а также при существенной разнице в диаметре сшиваемых донорского и реципиентского отрезков протоков (рис. 2).

К недостаткам следует отнести возможность наложения анастомоза по типу «бок в бок» лишь при наличии достаточной длины внепеченочных желч-



Рис. 1. Вариант наиболее распространенного билиодигестивного анастомоза с отключенной по Ру петлей тощей кишки [4]

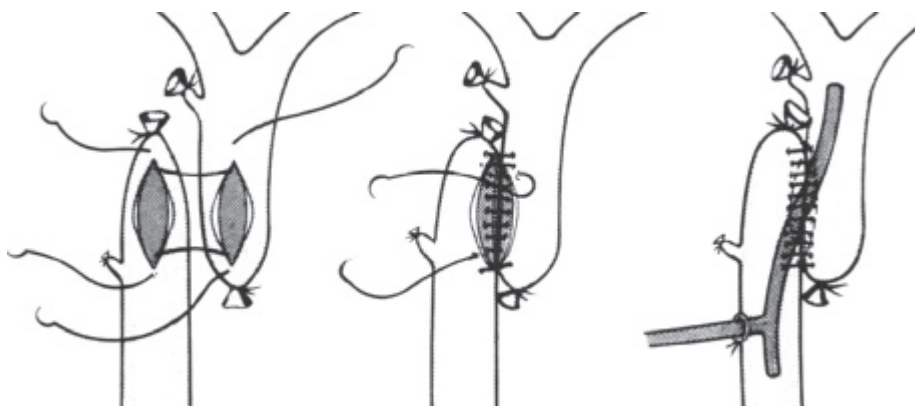


Рис. 2. Вариант билиобилиарного анастомоза «бок в бок» [5]

ных протоков донорской печени и оставшегося реципиентского отдела, так как протоки располагаются параллельно друг другу на участке формирования соустья. Кроме того, только при таком способе анастомозирования существует опасность повреждения кровоснабжающих стенку протока артерий, которые проходят в плоскости наружного ее слоя, параллельно оси, отдавая мелкие боковые ответвления по типу лестничных перекладин. Количество таких артерий варьирует от 2 до 4, без выраженных коллатералей между ними. Следовательно, повреждение этих сосудов чревато развитием ишемических повреждений протока, заканчивающихся склерозированием его стенки с последующим стенозированием и формированием рубцовой стриктуры.

При совпадении диаметров сшиваемых желчных протоков наиболее предпочтительным является формирование билиобилиарного анастомоза по типу «конец в конец». Однако данный вариант билиобилиарного анастомоза не может быть использован при несовпадении диаметров внепеченочных желчных протоков. С учетом принципов подбора донорской печени, размер которой не должен превышать (в лучшем случае может быть несколько меньше) объема анатомического отдела брюшной полости, освободившегося после удаления пораженной печени реципиента, существует вероятность несоответствия диаметров желчных протоков, причем диаметр донорского отрезка может быть настолько существенно меньше, что исключает возможность прямого формирования билиобилиарного анастомоза по типу «конец в конец».

Предложенный нами способ формирования билиобилиарного анастомоза с использованием куль-

ти пузырного протока позволяет преодолеть несоответствия диаметра сшиваемых желчных протоков (Патент на изобретение № 2347536 от 30.07.2007).

Анатомическими предпосылками для адаптации диаметров желчных протоков путем использования культы пузырного протока явились данные о взаимном расположении общего печеночного и пузырного протоков. Пузырный проток может быть длиннее, чем в норме, проходить на значительном протяжении параллельно общему печеночному протоку (рис. 3а) [1]. По данным И. Литтманн, такой анатомический вариант встречается в 20% случаев. При этом пузырный и общий печеночный протоки, идущие параллельно друг другу, имеют общую серозную (рис. 3б) или общую серозно-мышечную (рис. 3в) оболочку [2]. Ранее уже сообщалось о возможности использования пузырного протока в реконструкции желчных протоков при выполнении трансплантации печени [3].

Предложенный нами способ позволяет сформировать билиобилиарный анастомоз в сложных анатомических условиях несоответствия диаметров донорского и реципиентского отрезков сшиваемых протоков. После выполнения холецистэктомии с целью адаптации диаметра анастомозируемых желчных протоков предварительно на уровне пересечения донорского отрезка формируется общий резервуар с использованием общего печеночного и пузырного протоков путем рассечения (или клиновидного иссечения) части перегородки, разделяющей их просветы. При наличии между протоками в составе перегородки только слизистых оболочек их края не сшиваются (рис. 3в). Если в составе перегородки рассекаются мышечные волокна (рис. 3б),

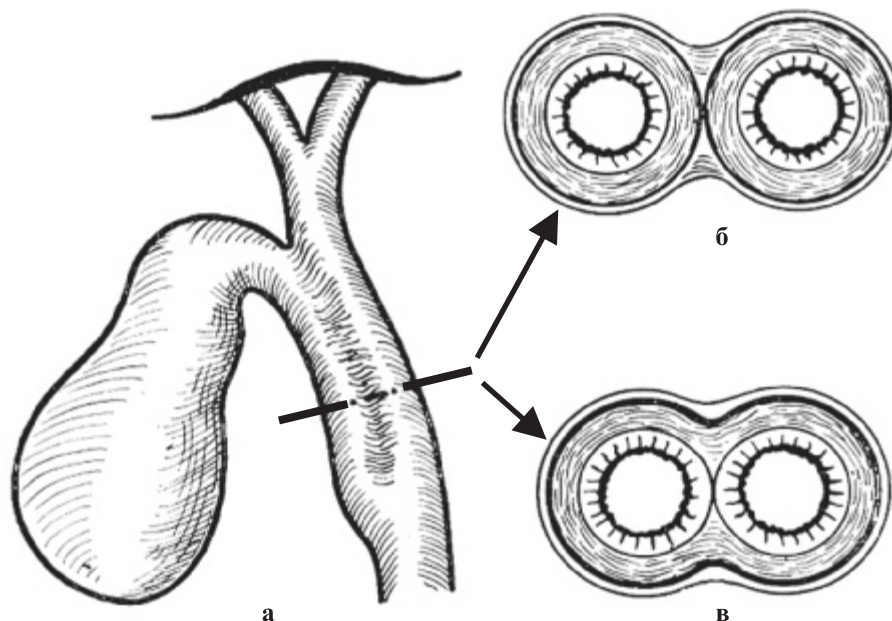


Рис. 3. Анатомические варианты параллельного расположения пузырного и общего печеночного протоков (а – уровень пересечения внепеченочных желчных протоков донорской печени; б – оба протока имеют общую серозную оболочку; в – оба протока с общей серозно-мышечной оболочкой) [6]

для предотвращения диастаза между рассеченными краями накладывалось несколько швов PDS 7/0. Причем уровень пересечения донорского участка желчных протоков выбирается таким образом, чтобы диаметр объединенного резервуара совпадал с диаметром реципиентского желчного протока. Следующим этапом формируется билиобилиарный анастомоз по типу «конец в конец».

Сущность способа поясняется клиническим примером.

Пациентка И., 20 лет, впервые была госпитализирована в клинику ЦНИРРИ 6 июня 2006 г. с диагнозом «первичный склерозирующий холангит; цирроз печени; портальная гипертензия; гиперспленизм; паренхиматозная желтуха; печеночно-клеточная недостаточность; варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) III ст.» Кровотечение из ВРВП, эндолигирование вен от февраля 2006 г.

Из анамнеза известно, что наблюдалась в поликлинике по месту жительства с 1995 г. в связи с повышением уровня трансаминаз. В 2003 г. впервые был поставлен диагноз «цирроз печени с портальной гипертензией, ВРВП и гиперспленизмом».

В феврале 2006 г. в связи с массивным кровотечением из ВРВП в течение 5 суток находилась в критическом состоянии в реанимационном отделении. Для остановки кровотечения было произведено эндоскопическое лигирование ВРВП.

С учетом выраженной декомпенсации функций печени и развившимися осложнениями (портальная гипертензия, кровотечения из ВРВП) больная была поставлена на лист ожидания трансплантации печени.

6 июня 2006 г. пациентка была госпитализирована для выполнения ортотопической трансплантации печени. При поступлении состояние больной тяжелое. Кожные покровы и слизистые желтушной окраски. Живот увеличен в размерах и напряжен за счет асцита. В левом подреберье пальпаторно определялся нижний полюс увеличенной селезенки. Имелись отеки на нижних конечностях.

06.06.2006 выполнена операция: лапаротомия по Starzl. Гепатэктомия, ортотопическая трансплантация печени от трупного донора с сохранением нижней полой вены реципиента и формированием кава-кавального анастомоза «бок в бок». Гепатикохолодохоанастомоз по типу «конец в конец» с использованием культы пузырного протока, дренирование холедоха по Пиковскому.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства. Желчный дренаж удален в конце июля 2006 г.

При контрольных осмотрах в ноябре 2006 г. и в январе 2007 г. состояние пациентки сохранялось

удовлетворительным. Кожные покровы обычного цвета. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

Для оценки функции желчного анастомоза 30 марта 2007 г. была выполнена магнитно-резонансная томография печени, показавшая хорошую проходимость ранее сформированного «конец в конец» билиобилиарного анастомоза (рис. 4). Отсутствовали признаки нарушения оттока желчи из печени. Пациентка продолжает наблюдаться в клинике и проходить контрольные обследования.

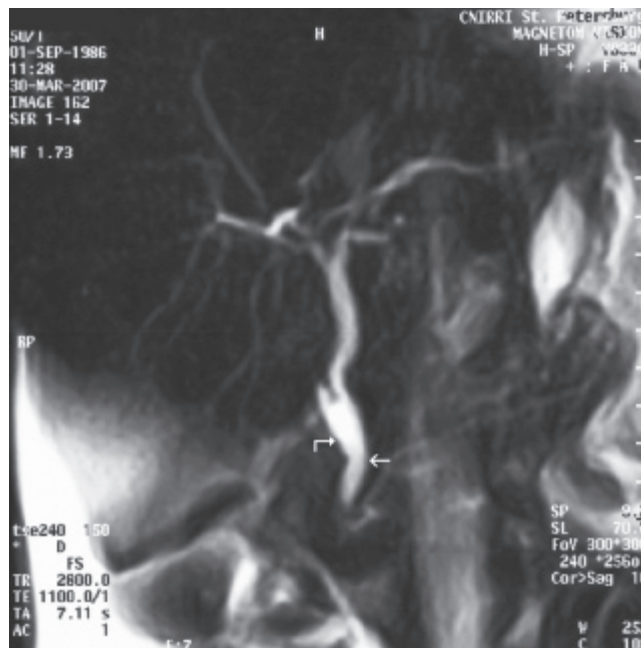


Рис. 4. ЯМР-томограмма печени и желчных протоков через 9 мес. после операции (прямая стрелка указывает на билиобилиарный анастомоз, ломаная стрелка – область сформированного резервуара с использованием пузырного и общего печеночного протоков)

Способ разработан РНЦРХТ и прошел клиническую апробацию у 2 больных с положительным результатом.

Предлагаемый способ позволяет адаптировать диаметры сшиваемых желчных протоков путем создания резервуара за счет рассечения или клиновидного иссечения перегородки между общим печеночным и пузырным протоками и обеспечивает в наиболее физиологичном варианте отток желчи из печени путем формирования билиобилиарного анастомоза по типу «конец в конец».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литтманн И. Брюшная хирургия. Будапешт: Изд-во академии наук Венгрии, 1970. 576 с.
2. Петровский Б.В., Милонов О.Б., Смирнов В.А., Мовчун А.А. Реконструктивная хирургия при поражениях

- внепеченочных желчных протоков. М.: Медицина, 1980. 304 с.
3. *Asonuma K. et al.* Feasibility of using the cystic duct for biliary reconstruction in right-lobe living donor liver transplantation // *Liver Transpl.* 2005. Vol. 11. № 11. P. 1431–1434.
 4. *Dulundu E. et al.* Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living-donor liver transplantation // *Transplantation.* 2004. Vol. 78. № 4. P. 574–579.
 5. *Gruttadauria S.* Outcomes in 139 Cases of Biliary Tract Reconstructions from a Transplant Surgery Center // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 73–78.
 6. *Neuhauss P. et al.* Technique and Results of Biliary Reconstruction Using Side-to-Side Choledochocholedochostomy in 300 Orthotopic Liver Transplants // *Annals of Surgery.* 1994. Vol. 219. № 4. P. 426–434.
 7. *Soejima Y. et al.* Biliary strictures in living donor liver transplantation: Incidence, management and technical evolution // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 6. P. 979–986.
 8. *Wojcicki M. et al.* Biliary complications following adult liver transplantation with routine use of external biliary drainage // *Ann. Transplant.* 2005. Vol. 10. № 3. P. 21–25.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">80248</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: x-small;">количество комплектов</td> </tr> </table>	80248	(индекс издания)	количество комплектов																					
80248																										
(индекс издания)																										
количество комплектов																										
на 2009 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										
<hr/>																										
Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">на журнал</td> <td style="text-align: center;">80248</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: small;">(индекс издания)</td> </tr> </table>	ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		на журнал	80248	(индекс издания)																			
ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА																										
на журнал	80248																									
(индекс издания)																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">пв</td> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">место</td> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">ли-тер</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table>			пв	место	ли-тер																					
пв	место	ли-тер																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">стои-мость</td> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">подписки</td> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">руб.</td> <td style="width: 15%; font-size: x-small;">коп.</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="font-size: x-small;">пере-адресовки</td> <td style="font-size: x-small;">руб.</td> <td style="font-size: x-small;">коп.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			стои-мость	подписки	руб.	коп.										пере-адресовки	руб.	коп.								
стои-мость	подписки	руб.	коп.																							
	пере-адресовки	руб.	коп.																							
на 2009 год по месяцам																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										

ДОДИАЛИЗНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ТРУПНОЙ ПОЧКИ

*Шраер Т.И., Сальмайер А.А., Пиминова Т.А., Резник Я.Л., Глебова Ю.Б.,
Луценко О.В., Чеснокова Л.Д., Галковский Н.К.*

ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»,
Кемеровский центр трансплантации, Кемерово

В статье представлен сравнительный анализ результатов трансплантации трупной почки (ТП) больным хронической почечной недостаточностью (ХПН) в азотемической стадии до начала лечения гемодиализом ($n = 20$) и после предварительного лечения гемодиализом ($n = 33$). Выживаемость реципиентов и трансплантата через 3 года после ТП в додиализном периоде составила 90 и 70% соответственно, 90,8 и 60,6% – у пациентов после лечения гемодиализом ($p < 0,05$). Оценена частота нарушений углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обменов, а также уровень АД и количество принимаемых гипотензивных препаратов через год и 3 года после ТП в группе додиализных и гемодиализных реципиентов. Полученные результаты показали, что додиализная ТП имеет преимущества по сравнению с ТП после лечения гемодиализом.

Ключевые слова: додиализная трансплантация трупной почки, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ

PREEMPTIVE CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION

*Shraer T.I., Salmayer A.A., Piminova T.A., Reznik Y.L., Glebova Ju.B.,
Lucenko O.V., Chesnokova L.D., Galcovsky N.K.*

Regional clinical hospital,
Center of kidney transplantation, Kemerovo

An article presents the results of cadaveric kidney transplantation (KT) in patients with end-stage of renal disease (ESRD) before initiation of hemodialysis ($n = 20$) and in patients after prior hemodialysis ($n = 33$). Survival of the recipients and transplants in 3 years period after preemptive KT is 90 and 70% respectively, and 90,8 and 60,6% – in patients after prior hemodialysis ($p < 0,05$). A disturbance frequency of the lipid profile, phosphorus and calcium homeostasis as well as the level of the arterial hypertension and the number of hypotensive drugs were assessed in recipients before hemodialysis and after prior hemodialysis in 3 years period after KT. The received data showed an advantage of preemptive KT compared to KT after prior hemodialysis.

Key words: preemptive kidney transplantation, end-stage renal disease, hemodialysis

ВВЕДЕНИЕ

Актуальным вопросом при проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) является определение оптимальных сроков начала этой терапии. Общепринято начинать ЗПТ в 5-й стадии хронического заболевания почек, т. е. в стадии уремии, комбинируя диализ с последующей аллотрансплантацией трупной почки [3, 15]. Однако к моменту развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в организме наступают тяжелые изменения, характерные

для уремии, и несмотря на то что диализ выводит больного из этого тяжелого состояния и корригирует развившиеся нарушения гомеостаза, прогрессирование ХПН и ее осложнений он предотвратить не может. Кроме того, при длительном лечении гемодиализом он приносит еще и свои характерные осложнения [7, 4, 10]. В итоге пациент остается в состоянии перманентной болезни с постепенно прогрессирующими нарушениями со стороны всех органов и систем, и в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленными

Статья поступила в редакцию 19.05.09 г.

Контакты: Пиминова Татьяна Анатольевна, старший ординатор отделения трансплантации.

Тел. (384) 72-23-10, e-mail: tapim@mail.ru

как имеющейся почечной недостаточностью, так и самой диализной терапией.

В США и странах Европы существует практика, когда при необходимости начала заместительной терапии пациенту предлагается на выбор додиализная трансплантация почки (ДТП) или лечение диализными методами уже в азотемической стадии ХПН [8, 2, 13]. В России ДТП применяется при родственных пересадках и при сахарном диабете, когда проводят и додиализную трансплантацию трупной почки в азотемической стадии ХПН [1].

Большинство сравнений уровня выживаемости пациентов, леченных гемодиализом, перитонеальным диализом и трансплантацией почки, показало, что статус здоровья пациента перед началом лечения – более важный фактор, который определяет выживаемость, чем модель лечения сама по себе. Соматически сохраненные диализные пациенты имеют значительно меньший риск смерти, если впоследствии подвергаются трансплантации, чем те пациенты, которые длительное время получают лечение диализом перед трансплантацией [9–12, 16].

Совокупность значимости решения медицинских аспектов проблемы ЗПТ послужила основанием для проведения данной работы.

Цель работы: улучшить результаты лечения больных ХПН введением в комплекс ЗПТ аллотрансплантации трупной почки в азотемической стадии ХПН до начала лечения диализом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 53 больных с хронической почечной недостаточностью, находившихся на лечении в Межрегиональном центре трансплантации ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» с 2001-го по 2005 г. Из них было сформировано 2 группы:

- 1) группа азотемической стадии хронической почечной недостаточности (ГАС) – 20 пациентов, которым выполнена трансплантация почки в азотемической стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в додиализном периоде;
- 2) группа уремической стадии хронической почечной недостаточности (ГУС) – 33 больных ХПН, получавших лечение программным гемодиализом до проведения трансплантации почки (ТП).

В ГАС было 18 (47%) мужчин и 20 (53%) женщин; средний возраст составил $39,7 \pm 4,4$ года. В группе гемодиализных больных было 19 (57,5%) мужчин и 14 (42,5%) женщин; средний возраст составил $35,3 \pm 3,8$ года.

Концентрация креатинина крови перед ТП у больных ГАС составила $0,46 \pm 0,1$ ммоль/л, в ГУС – $0,56 \pm 0,19$ ммоль/л.

В процессе изучения вопроса об оптимальном сроке проведения додиализной трансплантации трупной почки, анализируя биохимические и физиологические показатели больных ХПН в азотемической стадии до проведения операции ТП, были выделены те, которые изменялись наиболее значительно, определяя степень компенсации ХПН. Эти показатели были определены как критерии показанности ДТП. В зависимости от степени изменения каждого из выделенных показателей он был оценен в баллах, и по сумме баллов была получена комплексная оценка каждого больного, в зависимости от которой больных относили к той или иной группе (табл. 1).

Таблица 1

Балльная оценка соматического статуса больного ХПН в азотемической стадии

Параметры	Баллы		
	1	2	3
Концентрация креатинина крови, ммоль/л	0,35–0,45	0,46–0,70	>0,70
СКФ, мл/мин	15–20	10–15	<10
Гемоглобин, г/л	83–110	66–82	<66
Уровень АД (на фоне гипотензивной терапии), мм рт. ст.	<140	140–160	>160
Наличие ИБС	нет*	нет*	есть
Гиперкалиемия	нет**	переходящая	стойкая
Скорость прогрессирования ХПН (повышение концентрации креатинина крови, ммоль/л в месяц)	<0,03	0,03	>0,03

Примечание. * – при отсутствии ИБС баллы не добавлялись; ** – при отсутствии гиперкалиемии баллы не добавлялись

По количеству набранных баллов выделено 3 группы:

- 1-я группа – ≤ 6 баллов, группа ожидания, начало ЗПТ не показано;
- 2-я группа – 7–10 баллов, показана ДТП или начало диализной терапии;
- 3-я группа – > 10 баллов, показано начало диализной терапии с возможной последующей ТП.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение дооперационного статуса больных ХПН в азотемической стадии и пациентов, получавших предварительное лечение программным гемодиализом, показало, что как по лабораторным, так и по клиническим данным, а также по общему самочувствию состояние пациентов ГАС было лучше (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика соматического статуса больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом перед ТП

Параметры		ГАС (n = 20)	ГУС (n = 33)
Инфицированность вирусами гепатита		0	17* (51,5%)
Анемия	Легкая степень	20 (100%)	15* (45,5%)
	Средняя степень	0	11* (33,3%)
	Тяжелая степень	0	7* (21,2%)
АГ	Нормальное АД	9 (45%)	10* (30,3%)
	Мягкая АГ	10 (50%)	16* (48,5%)
	Средняя АГ	1 (5%)	7* (21,2%)
Лимфопения		10 (50%)	33* (100%)
Дислипидемия		8 (40%)	26* (78,8%)
Предсуществующие антитела		0	16* (48,5%)
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена		0	33* (100%)
Водовыделительная функция		20 (100%)	8* (24,2%)

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с больными ГАС

Таблица 3

Сопутствующая патология у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом

Сопутствующая патология	ГАС (n = 20)		ГУС (n = 33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	3	15	9*	27,3
Ишемическая болезнь сердца	1	5	0	0
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	0	0	2	6,0
Итого	4	20	11*	33,3

Примечание * – p < 0,05 по сравнению с больными ГАС

По наличию сопутствующей патологии больные ГАС были соматически более сохранны (табл. 3).

Исходная характеристика двух групп была сопоставлена с течением послеоперационного периода и исходом трансплантации в этих группах. Послеоперационный период был более гладким, с меньшим количеством осложнений как иммунного, так и неиммунного характера у больных ГАС.

Общее количество больных с иммунологическими осложнениями в ГАС было меньше (p = 0,000): 5 (25%) против 18 (54,5%) больных ГУС (рис. 1).

В результате возникших осложнений неиммунного характера у реципиентов ГАС в 3 случаях был потерян трансплантат, при этом в одном случае наступила смерть больной (перфорация подвздошной кишки с развитием перитонита и невозможности

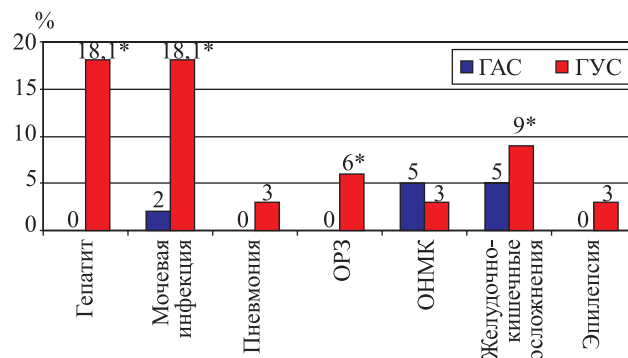


Рис. 1. Характер неиммунологических осложнений у диализных и додиализных больных в посттрансплантационном периоде. * – p < 0,05 по сравнению с больными ГАС

проводить иммуносупрессию, что привело к удалению трансплантата, и развившееся в последующем кишечное кровотечение, что в комплексе привело к летальному исходу). В ГУС в одном случае развившееся острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на фоне лечения острого криза отторжения привело к смерти больного с функционирующим трансплантатом, а у 6 реципиентов трансплантат был удален вследствие невозможности проводить адекватную иммуносупрессию из-за наличия осложнений неиммунного характера. Все эти неиммунные осложнения были предопределены исходным соматическим статусом реципиентов.

Иммунологические осложнения в виде острого криза отторжения встречались чаще у больных ГУС (p = 0,001): в 16 случаях (48,5%) против 2 (10%) больных ГАС, однако в обеих группах из-за криза было потеряно по 2 трансплантата (6 и 10% соответственно, p = 0,89). Во всех случаях развития острого криза отторжения у додиализных больных имела яркая клиническая картина криза отторжения.

Меньшим количеством острых кризов отторжения и осложнений неиммунного характера объясняется и более ранняя нормализация всех показателей у больных ГАС после ТП (рис. 2).

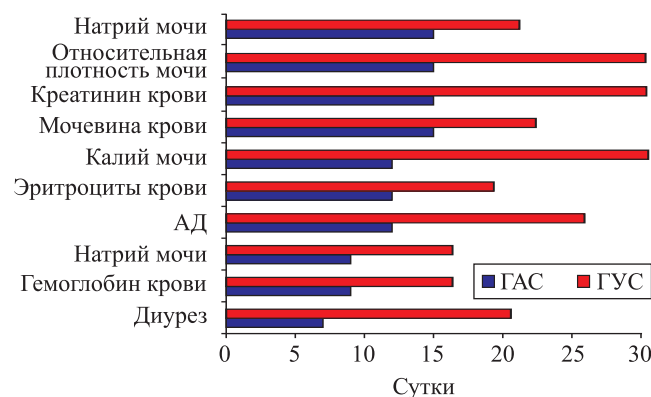


Рис. 2. Сроки нормализации показателей после ТП у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом

Таблица 4

Результаты ТП у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом через год после операции

Несмотря на лучший исходный соматический статус больных ГАС, в послеоперационном периоде в этой группе тоже были осложнения и потери трансплантатов, причем в одном случае – с летальным исходом. Проведенный анализ полученных данных показал, что определяющим моментом при развитии осложнений был исходный статус реципиента. На основании этого, с использованием разработанной балльной таблицы, додиализные больные были распределены по группам предполагаемой эффективности ТП в зависимости от набранного количества баллов и наличия факторов риска. Фактором риска считался показатель, который набрал свое максимальное значение. В итоге были сформированы 2 группы:

- группа А – с предполагаемой высокой эффективностью от ДТП – 7–10 баллов без наличия показателя с максимальным значением или 7–9 баллов при наличии показателя с максимальным значением;
- группа Б – с предполагаемой сомнительной эффективностью от ДТП – 10 и более баллов с наличием показателя с максимальным значением.

В группу с предполагаемой высокой эффективностью вошло 16 больных, из них у 3 пациентов возникли посттрансплантационные осложнения различного характера. В группу с предполагаемой сомнительной эффективностью вошло 4 больных, все они прошли с осложнениями, причем в одном случае наступила смерть больной.

В раннем послеоперационном периоде умерло по 1 больному в обеих группах – 5 и 3% соответственно ($p = 0,654$).

Ближайшие результаты трансплантации трупной почки больным ХПН в двух группах представлены в табл. 4.

При анализе результатов через 3 года после ТП выживаемость реципиентов составила 90% у додиализных больных и 90,8% в группе гемодиализных больных. Из 15 пациентов ГАС, переживших 1 год после ТП, 1 пациент умер через 1 год и 8 месяцев от ОНМК. В группе гемодиализных больных из 23 реципиентов, переживших год после ТП, умерло 3 больных от ОНМК. Выживаемость трансплантата через 3 года в группе додиализных реципиентов составила 70%, в группе гемодиализных пациентов – 60,6%. Во всех случаях причиной потери трансплантата была смерть реципиента. Данные выживаемости реципиентов и трансплантатов через 3 года после ТП представлены в табл. 5.

Изучение состояния больных обеих групп через 1 и 3 года после ТП демонстрирует лучшие показатели липидного, углеводного и фосфорно-кальциевого обмена у больных, которым выполнена ДТП, по сравнению с реципиентами, которым выполнена

Исход ТП через год после операции		ГАС (n = 20)		ГУС (n = 33)	
		Абс.	%	Абс.	%
Потеря трансплантата	Криз отторжения	2	10	3	9,2
	Неиммунологические осложнения	3	15	6*	18,2
Смерть реципиента	ОНМК	0	0	1	3,0
	Перфорация подвздошной кишки, перитонит	1	5	0	0
Общая потеря трансплантата		5	25	10*	30,3
Хорошая функция трансплантата		15	75	23*	69,7
Годичная выживаемость трансплантата		15	75	23*	69,7

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с больными ГАС

Таблица 5

Результаты ТП у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом через 3 года после операции

Исход ТП через 3 года после операции	ГАС (n = 20)		ГУС (n = 33)	
	Абс.	%	Абс.	%
Выживаемость реципиента	18	90	29	90,8
Выживаемость трансплантата	14	70	20	60,6*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с больными ГАС

ТП после предварительного лечения гемодиализом (табл. 6).

У всех реципиентов обеих групп через год после ТП уровень АД был нормальным, хотя и достоверно отличался ($p = 0,004$) и составлял: САД $118,3 \pm 5,6$ и ДАД $78,0 \pm 5,9$ мм рт. ст. у больных ГАС; САД $125,6 \pm 8,5$ и ДАД $78,9 \pm 5,2$ мм рт. ст. в группе ГУС. Это объяснялось тем, что у всех додиализных больных АД, согласно используемой классификации, соответствовало оптимальному и нормальному уровню, в то время как в группе гемодиализных больных только в 52,2% случаев уровень АД отвечал оптимальным и нормальным значениям (САД $118,4 \pm 5,7$, ДАД $75 \pm 4,1$ мм рт. ст.), а в 47,8% случаев относился к высоким нормальным значениям (САД $132,8 \pm 2,6$, ДАД $82,8 \pm 2,6$ мм рт. ст.). Почти аналогичная картина наблюдалась и через 3 года (табл. 7).

Таблица 6

Частота нарушений углеводного, липидного и фосфорно-кальциевого обмена у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом, через год и 3 года после ТП

Вид обмена	Группа больных	Через год после ТП		Через 3 года после ТП	
		ГАС ₁ (n = 15)	ГУС ₂ (n = 23)	ГАС ₃ (n = 14)	ГУС ₄ (n = 20)
Липидный		5 (33,3%)	16* (69,5%)	4 (28,5%)	14** (70%)
Фосфорно-кальциевый		0	11* (47,8%)	0	5** (25%)
Углеводный		3 (20%)	7* (30,4%)	2 (14,3%)	5** (25%)

Примечание. * – p_{1,2} < 0,05; ** p_{3,4} < 0,05

Таблица 7

Уровень АД у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом, через год и 3 года после ТП

Уровень АД	Группа больных	Через год после ТП		Через 3 года после ТП	
		ГАС ₁ (n = 15)	ГУС ₂ (n = 23)*	ГАС ₃ (n = 14)	ГУС ₄ (n = 20)**
САД, мм рт. ст.		118,3 ± 5,6	125,6 ± 8,5	120,2 ± 4,1	122,6 ± 6,1
ДАД, мм рт. ст.		78,0 ± 5,9	78,9 ± 5,2	78,0 ± 3,2	77,9 ± 4,9

Примечание. * – p_{1,2} < 0,05; ** – p_{3,4} < 0,05

Таблица 8

Количество гипотензивных препаратов у больных ХПН в азотемической стадии и больных в уремической стадии ХПН, после лечения программным гемодиализом, через год и 3 года после ТП

Количество препаратов	Группа больных	Через год после ТП		Через 3 года после ТП	
		ГАС ₁ (n = 15)	ГУС ₂ (n = 23)*	ГАС ₃ (n = 14)	ГУС ₄ (n = 20)**
1 препарат		8 (53%)	0	6 (42,8%)	0
2 препарата		7 (47%)	9 (39,1%)	6 (42,8%)	8 (40%)
3 препарата		0	14 (60,9%)	2 (14,3%)	12 (60%)

Примечание. * – p_{1,2} < 0,05; ** – p_{3,4} < 0,05

При этом количество получаемых гипотензивных препаратов было различным в группе реципиентов ГАС и ГУС (табл. 8).

Нарушения уровня АД, состояния липидного, углеводного и фосфорно-кальциевого обменов – это факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 14]. Кардиоваскулярная патология после ТП является ведущей причиной смерти реципиентов и составляет 42,5% [6].

Таким образом, больные, у которых нет факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеют более благоприятный прогноз для долгосрочной выживаемости.

Следовательно, выполнение ДТП трупной почки больным ХПН в азотемической стадии способствует улучшению отдаленных результатов ТП за счет лучшего исходного соматического статуса больного (по сравнению с больными, которым выполняется ТП после предварительного лечения программным гемодиализом).

ВЫВОДЫ

1. Больным ХПН в азотемической стадии показана додиализная трансплантация трупной почки.
2. Критериями отбора для додиализной трансплантации трупной почки являются: концентрация креатинина сыворотки крови, показатель СКФ, степень анемии, выраженность и контролируемость АГ, наличие гиперкалиемии, наличие сердечно-сосудистой или другой сопутствующей патологии, скорость прогрессирования ХПН, а также наличие факторов риска развития кардиоваскулярной патологии.
3. Додиализная трансплантация трупной почки, проводимая в азотемической стадии ХПН, обеспечивает лучший соматический статус больного после ТП, по сравнению с больными, перенесшими ТП в комплексе с предварительной гемодиализной терапией.
4. Выделение групп предполагаемой эффективности позволяет прогнозировать и предотвращать

щать осложнения посттрансплантационного периода.

5. Проведение додиализной трансплантации трупной почки позволяет снизить частоту развития факторов риска сердечно-сосудистой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Данович Г.М.* Руководство по трансплантации почки / Пер. с англ. Тверь: Триада, 2004. 472 с.
2. *Мойсюк Я.Г.* Трансплантация почки от живого родственного донора – новый взгляд и подходы к проблеме // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 56–62.
3. Руководство по диализу / Под ред. Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, Т.С. Инг; пер. с англ. Тверь: Триада, 2003. 744 с.
4. *Рябов С.И.* Нефрология / С.И. Рябов. СПб., 2000. 672 с.
5. *Томилина Н.А.* Отдаленные результаты трансплантации трупной почки на современном этапе // Медицинская кафедра. 2005. №3. С. 20–21.
6. *Томилина Н.А., Ким И.Г.* Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата // Нефрология и диализ. 2000. №4. С. 259–273.
7. *Чупрасов В.Б.* Программный гемодиализ // СПб., 2001. 253 с.
8. *Asderakis A., Augustine T., Dyer P.* Preemptive kidney transplantation: the attractive alternative // *Nephrol Dial Transplant.* 2002. Vol. 13 (7). – P. 1799–1803.
9. *Broyer M., Brunner F., Brynner H. et al.* Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, 1987 // *Nephrol Dial Transplant.* 1988. Suppl. 1,5.
10. *Brynner H., Brunner F., Challan S. et al.* Influence of pretransplant dialysis on survival of first cadaveric renal transplants // *Transplant. Proc.* 1985. Vol. 17. P. 2798.
11. *Hariharan S.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States // *N. Eng. J. Med.* 2000. Vol. 42. P. 605.
12. *Holley J.L., Cauley C. Mc, Donerty B.* Patients' views in the choice of renal transplant // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49. P. 494.
13. *Kasiske B.L., Snyder J.J., Matas A.J. et al.* Preemptive kidney transplantation: the advantage and advantaged // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1358–1364.
14. *Kasiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A.* Cardiovascular disease after renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. Vol. 7. P. 158–165.
15. *Traynor J.P., Simpson K., Geddes C.C.* Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 2125–2132.
16. *Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 1725–1730.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОМОСЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА, СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ С ЭКГ, У БОЛЬНЫХ С БИОПСИЯ- НЕГАТИВНЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА

*Остроумов Е.Н.¹, Захаревич В.М.¹, Котина Е.Д.², Можейко Н.Н.¹, Куприянова А.Г.¹,
Рябоштанова Е.И.¹, Морозов Б.Н.¹, Мебония Н.З.¹, Миронов С.В.¹, Кормер А.Я.¹,
Ильинский И.М.¹, Белецкая Л.В.¹, Казаков Э.Н.¹*

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

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Гуморальное отторжение трансплантированного сердца остается серьезной проблемой, связанной с высокой частотой гибели трансплантата и смертности реципиентов. Случаи такого отторжения часто тяжелее протекают и сложнее лечатся, чем классическое острое клеточное отторжение. Гемодинамические расстройства в отсутствие острого клеточного отторжения, называемые биопсия-негативными кризами отторжения, случаются у 10–20% пациентов с трансплантированным сердцем. Оценка гемодинамических расстройств у пациентов с пересаженным сердцем позволяет получить функциональные данные, которые дополняют биопсию миокарда, если биопсия не позволяет обнаружить признаки отторжения. Мы представляем 3 случая биопсия-негативного отторжения. Всем исследованным больным выполняли перфузионную томосцинтиграфию миокарда, синхронизированную с ЭКГ, с последующим фазовым анализом.

Ключевые слова: трансплантация сердца, гуморальное отторжение, неклеточное отторжение, биопсия-негативное отторжение, сцинтиграфия миокарда

GATED SPECT IN PATIENTS WITH BIOPSY-NEGATIVE CARDIAC TRANSPLANT REJECTION

*Ostroumov E.N.¹, Zakharevich V.M.¹, Kotina E.D.², Mojeiko N.N.¹, Kupriyanova A.G.¹,
Ryaboshtanova E.I.¹, Morozov B.N.¹, Meboniya N.Z.¹, Mironov S.V.¹, Kormer A.Y.¹,
Ilynsky I.M.¹, Beletskaya L.V.¹, Kazakov E.N.¹*

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

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

Humoral rejection of the cardiac allograft is still a challenging problem associated with high incidence of graft loss and patient mortality. These episodes of rejection are often more severe, and more difficult to treat, than classical acute cellular rejection. Hemodynamic compromise, in the absence of acute cellular rejection, called biopsy-negative rejection occurs in 10 to 20% of cardiac allograft recipients. The assessment of hemodynamic compromise can provide functional data in transplant patients that is complementary to myocardial biopsies if the biopsy can miss significant rejection. We present three cases of the biopsy-negative rejection. All patients have studied with gated SPECT phase analysis.

Key words: cardiac transplantation, humoral rejection, non-cellular rejection, biopsy-negative rejection, gated SPECT

Прогресс иммуносупрессивной терапии сделал трансплантацию сердца стандартом лечения конечной стадии сердечной недостаточности. Одна-

ко при снижении частоты клеточного отторжения пересаженного сердца, более часто стали отмечать эпизоды отторжения пересаженного транспланта-

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: Остроумов Евгений Николаевич, д. м. н., профессор, лаборатория радиоизотопной диагностики ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ
Тел. 8-903-182-6216, e-mail: oenmagadan@yandex.ru

та в отсутствие признаков клеточного отторжения (биопсия-негативные кризы отторжения). В отсутствие клеточного отторжения это может быть гуморальное отторжение и/или проблемы с образцами, полученными при биопсии. В таких ситуациях объективным доказательством клинически значимого отторжения трансплантата могут быть расстройства функции трансплантата [12]. Важным методом здесь может быть томосцинтиграфия миокарда, синхронизированная с ЭКГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты томосцинтиграфии у 3 больных, погибших от острого отторжения трансплантата, в отсутствие признаков клеточного отторжения на прижизненной биопсии миокарда представлены вашему вниманию.

Наряду с общепринятыми методами исследования больных с пересаженным сердцем для оценки состояния перфузии, функции и асинхронии трансплантата применили синхронизированную с ЭКГ перфузионную томосцинтиграфию миокарда с разделением изображения ЛЖ на 17 сегментов и по предполагаемым бассейнам коронарных артерий, одобренную АНА АСС и Европейской ассоциацией кардиологов. Также для оценки внутривентрикулярной асинхронии проводили фазовый анализ изображений и рассчитывали ее в градусах с помощью оригинальной программы «Карфи», разработанной доцентом Санкт-Петербургского государственного университета Е.Д. Котиной, по методике, описанной ранее [5].

Отторжение клеточного типа (по возражающей – 0, I ...) оценивали согласно Стенфордской классификации 1990 г. [9]. Отторжение гуморального типа (AMR -0, I...) оценивали согласно рекомендациям от 2004 года [19].

Пациентка С., 1944 г. р., ОТТС от 25.10.05. (табл. 1). Иммуносупрессия – неорал, селлсепт, медрол.

20.03.09 г. появилось чувство дискомфорта в эпигастриальной области, тошнота с последующей рвотой, жидким стулом. Тошнота, рвота неоднократно желчью, от приема пищи отказалась. Назначенную терапию принимала нерегулярно. Периодически принимала регидрон и/или смекту (до 600–750 мл/д). 30.03.09. Состояние пациентки средней тяжести. Кожные покровы бледные, сухие, цианоз губ. Отеки н/конечностей (пастозность голени). Дыхание в легких везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет, ЧД – 18 в мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный, ЧСС – 100 уд. в мин, АД – 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Выслушивается перистальтика кишечника.

Мочевыделение свободное, безболезненное, диурез до 400–500 мл/сут. Стул однократный, утром.

ЭХО-КГ: Ao – 2,8 см; ЛП – 3,8 см; ПЖ – 3,2 см, толщина передней стенки ПЖ – 1,0 см; ПП – увеличено, МЖП – 1,4 см; задняя стенка ЛЖ – 1,3 см. По формуле Тейхольца: КДР – 4,7 см; КСР – 3,1 см; УО – 61 мл; ФИ – 60%. Патологических образований, жидкости в полости перикарда не выявлено. Локальная сократимость ЛЖ: дискинезия МЖП. На аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах степень регургитации 0–1, давление в легочной артерии 28 мм рт. ст; УЗИ брюшной полости – контуры печени ровные, размеры – нормальные.

В 18.00 пожаловалась на сильную слабость, холодный пот, одышку, отсутствие мочи на введение лазикса. ЧД – 22 в мин. Сердечные тоны приглушены, ЧСС – 100 уд./мин, пульс нитевидный, АД – 80/60 мм рт. ст. В 18.50 больная переведена в отделение реанимации для динамического наблюдения и лечения. В отделении реанимации диагностирован синдром малого выброса (СВ – 2,8 л/мин, СИ – 1,6 л/м²/мин), лактат – ацидоз (лактат – 7,2, рН – 7,36, ВЕ – (-) 10), проводилась терапия, направленная на коррекцию нарушений гомеостаза: инсуффляция увлажненного кислорода, катехоламины, вазопрессоры, антибиотики, гастропротекторы, гидрокарбонат Na, свежесзамороженная плазма. 19.45 – начата вено-венозная гемофильтрация (скорость 180 мл/мин, УФ – 400 мл/ч), 20.00 – Солу-медрол – 1 г, в/в, кап.

31.03.09 г. Солу-медрол – 1 г, в/в, кап.; ЭХО-КГ: КДР – 4,6, КСР – 3,3, КДО – 101, КСО – 44, УО – 67, ФИ – 49%. Диффузный гипокинез миокарда, парадоксальные движения МЖП, ТК – степень регургитации 1–2 ст. На фоне ухудшения состояния больной – сознание сонор, артериальная гипотензия, нечувствительность к увеличению доз катехоламинов и вазопрессоров, усугубление метаболических расстройств – проведена интубация трахеи, начата ИВЛ, газообмен удовлетворительный.

23.30 – сохраняется артериальная гипотония, АД – 80/40 мм рт. ст., СИ не более 1,5 л/мин, ЧСС 100–105 уд./мин, анурия, CVVHF, прогрессирования ацидоза не отмечено, лактат – 10,1, АсТ – 2236, АлТ – 1228.

1.04.09. 2.00 – состояние больной прогрессивно ухудшается, усугубление артериальной гипотензии, увеличение доз вводимых катехоламинов безрезультатно, СИ – до 1, ритм навязан ЭКС. В 2.10 ввиду нарастающей артериальной гипотензии кровообращение неэффективно, реанимационные мероприятия в полном объеме, эффект слабый, кратковременный. В 2.30 констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз

Тяжелое острое отторжение пересаженного сердца: диффузно-очаговая лимфоидно-клеточная

Таблица 1

Результаты исследований б-ой С.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
31.10.05 г.	0	AMR-0	73%	6	0	70	75%
06.12.05 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
22.03.07 г.	0	AMR-I	64%	0	0	58	75%
10.04.08 г.	1A	AMR-0	–	–	–	–	–
22.08.08 г.	1B	AMR-I	63%	10	1	222	80%
03.09.08 г.	1A	AMR-0	–	–	–	–	–
29.01.09 г.	1B	AMR-0	46%	27	14	192	74%
31.03.09 г.	–		–	–	–	–	49%
01.04.09 г.	Дата смерти						

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в *score*, НДС – нарушения движения стенки в *score*. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1A, 1B...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

инфильтрация миокарда (задняя стенка левого желудочка), острые васкулиты, полнокровие, стазы крови и свежие тромбы в микроциркуляторном русле (задняя стенка левого желудочка), лейкоцитарные тромбы в венах трансплантата, очаговые некрозы миокарда с моноклеарной или полинуклеарной инфильтрацией (передняя стенка левого желудочка). Состояние после ОТТС от 25.10.2005 г. (3 г. 6 мес.) по поводу ДКМП. Состояние после постановки постоянного водителя ритма ЭКС Sensia от 05.11.08 г. Замена электрода ЭКС от 03.02.09 г.

Пищевая токсикоинфекция (по данным истории болезни).

Старые реканализированные тромбы в мелких артериях и артериолах. Диффузно-очаговый кардиосклероз миокарда. Склероз и очаговая инфильтрация эпикарда. Отек и полнокровие головного мозга. Полнокровие сосудов легких и отек верхних долей легких. Венозное полнокровие печени и селезенки.

Атеросклероз коронарных артерий трансплантированного сердца без гемодинамически значимых стенозов. Артериальная гипертензия I–II ст. (по клиническим данным). Хронический гастрит. Тревожно-депрессивный синдром (по клиническим данным). Состояние после холецистэктомии в 1995 г. Смерть больной С. последовала от острой сердечной недостаточности миокардиального генеза в связи с развитием тяжелого острого отторжения пересаженного сердца.

Необходимо отметить, что при последней госпитализации прижизненной биопсии провести не удалось. Однако, судя по результатам аутопсии, признаки клеточного отторжения были отмечены только в свободной стенке ЛЖ. То есть собственно МЖП была свободна от типичных признаков именно клеточного отторжения. Отсюда следует,

что последняя прижизненная биопсия этой больной, вероятно, не дала бы признаков типично клеточного отторжения. В то же время по результатам томосцинтиграфии резкое снижение ФВ ЛЖ было отмечено более чем за 2 месяца до гибели больной, а диапазон внутривентрикулярной асинхронии в ЛЖ вырос с 58 до 222 градусов (более половины сердечного цикла!) еще 22.08.08 (рис. 1), то есть за 5 месяцев до резкого снижения ФВ ЛЖ. На нижнем изображении, выполненном 29.01.2009, видно расширение зон патологической асинхронии практически по всем стенкам ЛЖ и, соответственно, расширение пика фазовой гистограммы.

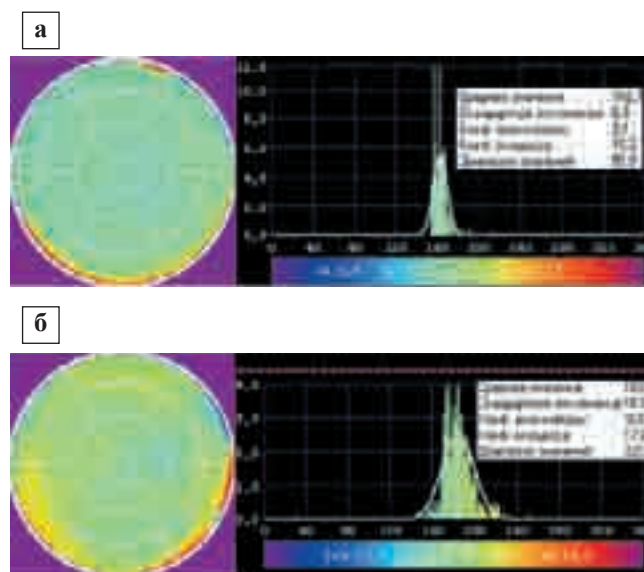


Рис. 1. Результаты томосцинтиграфии больной С. от 22.08.08 г. (а) и от 29.01.09 г. (б): слева – карта фазового изображения ЛЖ, справа – гистограмма. Видно значительное расширение патологической асинхронии на сцинтиграмме от 29.01.09 г.

Больной Ш., 51 год. ОТС выполнена 01.02.06 (табл. 2). Иммуносупрессия – циклоспорин, метилпреднизолон, селсепт. 5.04.06 г. поступил с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, отеки нижних конечностей. Выраженная бледность кожных покровов. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах слева, АД – 100/90 мм рт. ст., ЦВД – 240 мм вод. столба. ЧСС – 120 уд./мин. Печень увеличена, +6 см, выраженные отеки стоп и голеней. На ЭКГ – синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд./мин. На ЭХО-КГ: КДР – 5,4 см, КСР – 4,6 см, КДО – 143 мл, КСО – 96 мл, УО – 48 мл, ФИ – 31%. По формуле S-L: КДО – 110 мл, КСО – 74 мл, УО – 36 мл, ФИ – 33%. Выраженная гипокинезия ЛЖ, регургитация на МК II ст, на ТК – III ст. При УЗИ свободная жидкость в брюшной полости. 5.04.06 г. выполнена биопсия миокарда (ЭМБ): клеточное отторжение – 1А, гуморальное отторжение AMR-I. Коронарография: стенотического поражения не выявлено, замедление смыва контраста до 10 циклов. Инотропная поддержка – допамин до 2 мкг/кг/мин, пульсгормональная терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки. Проведены сеансы плазмафереза с удалением плазмы от 1300 до 1500 мл с замещением свежесзамороженной плазмой в сочетании с альбумином. При контрольном ЭХО-КГ ФИ – 35%, по данным томосцинтиграфии, ФИ ЛЖ – 27%. 18.04.2006 г. была выполнена повторная ЭМБ: КО – 1А-В, ГО – AMR-1 средней тяжести.

26.04. 2006 г. повторно выполнена ЭМБ: КО – 1А-В, ГО – AMR-1. Катетеризация полостей сердца – ДПП 12 мм рт. ст., в ЛА 43/25 ср. 31 мм рт. ст., ЛК – 27 мм рт. ст. Доза допамина увеличена до 3 мкг/кг/мин. В 16.00 произошла остановка кровообращения. Реанимационные мероприятия в полном объеме были неэффективны. В 16.38 констатирована биологическая смерть больного.

Несмотря на нормальные величины ФВ ЛЖ по ультразвуковому исследованию, по результатам томосцинтиграфии ФВ ЛЖ была снижена более чем за месяц до гибели больного. О возможном расхождении в оценке фракции выброса этими методами мы писали ранее [4]. Этому снижению ФВ ЛЖ соответствовало увеличение диапазона внутрижелудочковой асинхронии до 113 градусов (примерно треть сердечного цикла!) (рис. 2). На изображениях, выполненных 14.03.06 и 18.04.06, видно расширение зон патологической асинхронии практически по всем стенкам ЛЖ и, соответственно, расширение пика фазовой гистограммы.

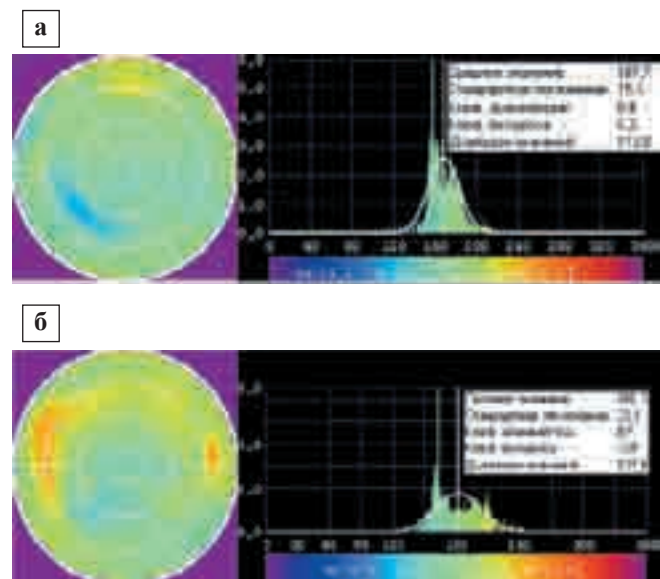


Рис. 2. Результаты томосцинтиграфии больного Ш. от 14.03.06 г. (а) и от 18.04.06 г. (б): слева – карта фазового изображения ЛЖ, справа – гистограмма. Видна зона патологической асинхронии в передней стенке ЛЖ (верхние сегменты изображения). Значительное расширение патологической асинхронии на изображении и гистограмме от 18.04.06 г.

Таблица 2

Результаты исследований б-го Ш.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
06.02.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
14.02.06 г.	1А	AMR-0	–	–	–	–	–
28.02.06 г.	3А	–	–	–	–	–	–
07.03.06 г.	3А	AMR-0	–	–	–	–	–
14.03.06 г.	1В	AMR-1	38%	31	18	113	60%
05.04.06 г.	1В	AMR-1	–	–	–	–	31%
18.04.06 г.	1В	AMR-1	27%	41	33	127	31%
26.04.06 г.	Дата смерти		–	–	–	–	–

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в score, НДС – нарушения движения стенки в score. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1А, 1В...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

Больной Б., 28 лет (табл. 3). Трансплантация сердца выполнена 19.11.06 г.

Иммуносупрессия – програф, метилпреднизолон, селлсепт.

12.01.08 г. Одышка в покое, тяжесть в области печени. ЭХО-КГ: ПЖ – 3,1 см, КДО – 118 мл, ФИ – 35%. Диффузный гипокинез, на митральном клапане – регургитация II ст., на трикуспидальном клапане – регургитация II–III ст. УЗИ органов брюшной полости: асцит. Коронарография: стенотического поражения коронарных артерий не выявлено. Терапия преднизолоном 1000 мг/сутки. В течение 3 дней введение допамина 2 мкг/кг мин.

18.01.08 г. ДПП – 24 мм рт. ст., КД ЛЖ – 16 мм рт. ст., СИ – 1,6 л/мин/м². В течение двух суток выполняли непрерывную ультрафильтрацию.

22.01.08 г. ЭМБ – клеточное отторжение – 0–1А, гуморальное отторжение – AMR-I. С 18.01.08 г. по 8.02.08 г. проводили терапию АТГ, выполнено 3 сеанса плазмафереза с удалением плазмы от 1300

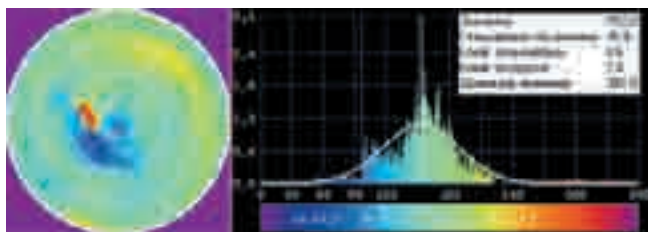


Рис. 3. На сцинтиграммах представлены карта фазового изображения ЛЖ (слева) и гистограмма фазового изображения (справа) от 18.02.08 г. По сравнению с двумя предыдущими случаями патологическая асинхрония выражена здесь гораздо сильнее, что видно при сравнении величин показателей «Стандартное отклонение» и «Диапазон значений» фазовой гистограммы. Кроме этого, видна зона глубокой патологической асинхронии, ограниченная верхушкой

до 1500 мл и замещением свежесзамороженной плазмой в сочетании с альбумином.

18.02.08 г. Повторная ЭМБ: КО – 1В, ГО – AMR-I. Больной зависим от терапевтических доз инотропной поддержки добутрексом. 7.02.08 г. – остановка сердца.

Важной особенностью сцинтиграмм этого больного явилось появление зоны глубокой патологической асинхронии на верхушке (рис. 3). Этот феномен как признак неблагоприятного исхода у больных с пересаженным сердцем был отмечен нами ранее при выполнении радионуклидной вентрикулографии [7].

ОБСУЖДЕНИЕ

После применения циклоспорина частота гистологических и гемодинамических доказательств отторжения снижается [6]. Однако сегодня наблюдение значительного гуморального отторжения в отсутствие значимого клеточного отторжения не является необычным [1–3, 7]. Mills et al. в многоцентровом исследовании подтвердили, что гемодинамические нарушения, связанные с отторжением, будучи нечастыми (5% пациентов), указывают на плохой прогноз [17]. Кроме того, пациенты с нарушениями гемодинамики с «негативными» результатами биопсии клинически оказались гораздо тяжелее больных с позитивными, клеточными вариантами отторжения. То есть помимо лимфоцитарной инфильтрации в отторжении могут участвовать другие, более важные иммунологические механизмы. Такие варианты отторжения существуют, поэтому важно грамотно оценить и интерпретировать соответствующие им нарушения гемодинамики.

Для обозначения криза отторжения миокарда без признаков клеточного отторжения необходимы ответы на два вопроса: «Как определить негативность

Таблица 3

Результаты исследований б-го Б.

Результаты прижизненной биопсии			Томосцинтиграфия				ЭХО
Дата	Клеточное	Гуморальное	ФВ ЛЖ	НДС	НСИ	ДА	ФВ ЛЖ
27.11.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	68
15.12.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
20.12.06 г.	0	AMR-0	–	–	–	–	–
16.01.07 г.	1А	AMR-0	–	–	–	–	–
25.12.07 г.	Недостаток материала	AMR-1	–	–	–	–	–
22.01.08 г.	1А–В	AMR-1	–	–	–	–	–
18.02.08 г.	1А–В	AMR-1	39%	31	22	127	48%
03.03.08 г.	Дата смерти		–	–	–	–	–

ДА – диапазон асинхронии (в градусах), НСИ – нарушения систолического утолщения в score, НДС – нарушения движения стенки в score. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Клеточное – клеточное отторжение (по степеням – 0, 1А, 1В...). Гуморальное – гуморальное отторжение (по степеням – AMR-0, AMR-I...)

биопсии миокарда?» и «Как определить эпизод отторжения?». Сегодня на эти вопросы ответить можно лишь косвенно.

Существуют различные недостатки нынешней системы градуирования острого отторжения. Во-первых, у больных с нарушениями гемодинамики при биопсии иногда находят только отторжение низких градаций или даже отсутствие отторжения [16, 17]. После добавления к стандартной иммуносупрессии плазмафереза, стероидной пульстерапии и т. д. у таких пациентов часто восстанавливается гемодинамика, несмотря на отрицательные результаты биопсии. Объяснением ложнонегативной биопсии может быть ошибка в выборе образца: малое количество материала в образце, взятом из большого органа. Во вторых, высокая градация отторжения может быть выявлена у клинически нормальных пациентов с пересаженным сердцем. В третьих, нынешняя система не подчеркивает значения гуморального (модулированного антителами) отторжения, которое может быть причиной большинства биопсия-негативного отторжения [12].

В начале эры трансплантации сердца более 50% пациентов страдали хотя бы от одного значительного эпизода клеточного отторжения в течение первого года [8]. Сегодня только у 3% взрослых пациентов отмечают эпизоды клеточного отторжения 3–4-й градации, тогда как у 10–20% реципиентов сердца эпизодически возникают нарушения гемодинамики без доказательств клеточного отторжения по результатам биопсии.

Hammond et al. были первыми, кто придал серьезное значение отторжению трансплантата, вызванного только антителами [13]. Используя световую микроскопию и иммунофлюоресценцию, группа Utah показала, что у пациентов с нарушениями гемодинамики, не связанными с клеточным отторжением по результатам эндомикардиальной биопсии, отмечается набухание эндотелия и отложение в стенках капилляров иммуноглобулинов и комплемента. В этих случаях отмечали высокую летальность, связанную с гибелью трансплантата [16].

Saito S. et al. успешно лечили пациента, у которого развился кардиогенный шок, требовавший экстракорпоральной поддержки на восьмой день после трансплантации сердца, а эндомикардиальная биопсия не показала клеточного отторжения, но показала накопление компонента комплемента C4d в эндотелии капилляров. Этого пациента успешно лечили плазмаферезом и введением анти-CD20 моноклональных антител, rituximab и стероидной пульстерапией в сочетании со стандартной иммуносупрессивной терапией [18].

Клиническими проявлениями отторжения могут быть слабость, недомогание или симптомы вирусной инфекции, такие как желудочно-кишечные рас-

стройства, тошнота и рвота, которые и наблюдались у нашей больной. Большинство объективных доказательств клинически значимого отторжения трансплантата документированы гемодинамическими расстройствами, которые отвечают на иммуносупрессию. Гемодинамические расстройства можно определить по изменению сердечного выброса, фракции выброса, давлению в полостях сердца и в легочной артерии. В большом многоцентровом исследовании гемодинамические расстройства были определены наличием хотя бы одного из следующих признаков: 1) снижение ФВ ЛЖ до 30% и ниже или снижение ФВ ЛЖ на 25% от исходного значения по результатам эхокардиографии; 2) снижение скорости укорочения до 20% и менее или снижение от исходного значения на 25% и ниже по результатам эхокардиографии; 3) потребность в инотропной поддержке [10].

Методы сцинтиграфии также широко использовали при наблюдении за больными с пересаженным сердцем. Так, Lee et al., исследовав 247 больных с пересаженным сердцем методом радионуклидной вентрикулографии, отметили, что снижение ФВ ЛЖ в случаях отторжения оказалось значительно более чувствительным критерием, чем результаты биопсии [14]. Ранее мы наблюдали 38 пациентов с пересаженным сердцем методом радионуклидной вентрикулографии, и помимо фракции выброса, важным показателем прогноза оказалась патологическая асинхрония миокарда левого желудочка [8]. Выполнив более 100 радионуклидных вентрикулограмм, мы нашли, что с развитием клинических признаков сердечной недостаточности и гибелью больных с пересаженным сердцем наиболее плотно коррелировала развивающаяся патологическая асинхрония верхушки левого желудочка. Именно этот феномен и был отмечен у последнего из представленных нами пациентов. Правда, асинхрония была выявлена уже новым методом – перфузионной томосцинтиграфией, синхронизированной с ЭКГ. Но, как мы видим, от перемены методов результат не изменился. Воспроизводимость – важнейшая черта любого показателя.

В нашем наблюдении резкое снижение ФВ ЛЖ по результатам перфузионной томосцинтиграфии, синхронизированной с ЭКГ, отмечалось у всех больных не менее чем за несколько недель, а у первой больной – месяцев, до гибели. Более того, параллельно отмечалось увеличение диапазона патологической асинхронии миокарда пересаженного сердца, рост нарушений систолического утолщения и подвижности стенки левого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эти результаты еще раз подтверждают, что расстройства функции левого желудочка могут быть

объективным признаком начинающегося отторжения трансплантата, независимо от наличия признаков клеточного отторжения при биопсии миокарда у больных с пересаженным сердцем, независимо от метода, выявляющего эти расстройства.

С другой стороны, при высокой чувствительности нарушения функции миокарда не являются специфичными только для отторжения пересаженного сердца [15]. Однако при наблюдении за больными с пересаженным сердцем врач в первую очередь должен думать об исключении наиболее часто встречающегося осложнения – отторжения трансплантата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Beletskaya L.V., Baranova F.S., Kupriyanova A.G.* C4d-complement component as one of the humoral rejection markers // *Heart Lung. Transplant.* 2005. Vol. 24 (Issue 8). P. 1125–1126.
2. *Kormer A.Y., Kazakov E.N., Shumakov V.I.* Heart allograft rejection of the humoral type is a continuing «rheum-like» process // *Heart Lung. Transplant.* 2006. Vol. 25. № 8. P. 998–1000.
3. *Куприянова А.Г., Белецкая Л.В.* Антителоопосредованное (гуморальное) отторжение аллотрансплантата сердца // *Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. М., 2008. С. 22–23.*
4. *Миронков А.Б., Честухин В.В., Миронков Б.Л. и др.* Сопоставление значений фракции выброса и объемов левого желудочка, исследованных методом перфузионной томосцинтиграфии миокарда, синхронизированной с ЭКГ (gated SPECT), с результатами рентгеноконтрастной вентрикулографии и эхокардиографии у больных ишемической кардиомиопатией // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2006. № 2. С. 56–59.
5. *Остроумов Е.Н., Котина Е.Д., Слободяник В.В. и др.* Синхронизированная с ЭКГ перфузионная томосцинтиграфия в оценке перфузии, функции и асинхронии миокарда левого желудочка при ресинхронизирующей терапии // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. № 2. С. 37–42.
6. *Трансплантация сердца: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 247–255.*
7. *Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Белецкая Л.В.* Отторжение гуморального типа при аллотрансплантации сердца. Тверь: Триада, 2003. 183 с.
8. *Шумаков В.И., Остроумов Е.Н., Сонин С.А. и др.* Радионуклидная вентрикулография в оценке функции миокарда левого и правого желудочков пересаженного сердца // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2002. № 2. С. 3–8.
9. *Billingham M.E., Gary R.B., Hammond E.N. et al.* A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection study group // *J. Heart. Transplant.* 1990. Vol. 9. № 6. P. 587–593.
10. *Cogert G.A., Subherwal S., Wu G. et al.* Incidence of non-cellular (humoral) rejection unchanged in the 1990 decade despite a decrease in cellular rejection // *Heart Lung. Transplant.* 2003. Vol. 22. Issue 1. P. S119–S142.
11. *Eison H.J., Tuzcu E.M., Dorent R. et al.* Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 9. P. 847–858.
12. *Fishbein M.C., Kobashigawa J.* Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy // *Current Opinion in Cardiology.* 2004. Vol. 19. Issue 2. P. 166–169.
13. *Hammond E.H., Yowell R.L., Nunoda S. et al.* Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observation and clinical complications // *J. Heart. Transplant.* 1989. Vol. 8. P. 430–443.
14. *Lee K.J., Wallis J.W., Miller R.T. et al.* The Clinical Utility of Radionuclide Ventriculography in Cardiac Transplantation // *J. Nucl. Med.* 1990. Vol. 31. P. 1933–1939.
15. *McGovern P.C., Blumberg E.A.* Differentiation Between Infection and Rejection in the Management of Cardiac Transplant Patients // *Current Infectious Disease Reports.* 2001. Vol. 3. P. 328–332.
16. *Michaels P.J., Espejo M., Kobashigawa J. et al.* Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2003. Vol. 22. P. 58–69.
17. *Mills R.M., Naftel D.C., Kirklin J.K. et al.* Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multi-institutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate // *J. Heart. Lung. Transplant.* 1997. Vol. 16. P. 813–821.
18. *Saito S., Matsumiya G., Fukushima N. et al.* Successful Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Humoral Cardiac Allograft Rejection // *Circ. J.* 2009. Vol. 73. P. 970–973.
19. *Stewart S., Winters G.L., Fishbein M.C. et al.* Revision of the 1990 Working Formulation for the standardization of nomenclature of the diagnosis of the heart rejection // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2005. 24. № 11. P. 1710–1720.

БИОМАТЕРИАЛЫ, СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И БИОИНЖЕНЕРИЯ

Севастьянов В.И.

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

В статье представлены основные результаты фундаментальных и прикладных исследований, полученные сотрудниками Центра (отдела) по исследованию биоматериалов, за период 1999–2009 гг.

Ключевые слова: биоматериалы, биосовместимость, гемосовместимость, медицинские изделия, биополимерные имплантаты, биоинженерия

BIOMATERIALS, DRUG DELIVERY SYSTEMS, AND BIOENGINEERING

Sevastianov V.I.

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

The paper presents the main fundamental and applied results obtained by The Center (Department) for Biomaterials Research for duration of time from 1999 to 2009.

Key words: biomaterials, biocompatibility, blood compatibility, medical devices, drug delivery systems, biopolymer implants, and bioengineering

ВВЕДЕНИЕ

Отдел по исследованию биоматериалов (с 1991-го по 2008 г. – Центр по исследованию биоматериалов, руководитель д. б. н., профессор В.И. Севастьянов) был организован в 1986 г. как Всесоюзный центр по экспериментальному исследованию гемосовместимых материалов на базе лаборатории биоматериалов для искусственных органов, созданной в 1984 г.

В настоящее время в состав отдела входят лаборатория биоматериалов и систем доставки лекарственных веществ (заведующий д. б. н., профессор В.И. Севастьянов), лаборатория бионанотехнологий (заведующий д. б. н., профессор И.И. Агапов) и лаборатория по клиническим исследованиям медицинских изделий и технологий (заведующий к. м. н. М.Ю. Шагидулин).

Фундаментальные работы отдела посвящены главным образом процессам взаимодействия чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами органов и тканей [1–5].

Особое внимание уделяется:

- разработке новых методов исследования процессов взаимодействия поверхности с биологическими средами [6–8];

- построению теоретических моделей, описывающих процессы адсорбции белков, адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцированных инородным телом [1, 9–11];
- нахождению количественных закономерностей между физико-химическими и биологическими свойствами биоматериалов синтетической и биологической природы [12–19];
- изучению морфологии, поверхностной и объемной структуры имплантатов на функциональную активность клеток, антигенов и антител [20–23]. Прикладные исследования проводятся по следующим направлениям:
- разработка физических и химических методов модифицирования медицинских изделий для улучшения их медико-технических характеристик [24–30];
- разработка новых систем доставки лекарственных веществ, включая трансдермальные и инъекционные наноразмерные терапевтические системы [31–48];
- разработка и исследование имплантируемых биodeградируемых материалов для заместитель-

Статья поступила в редакцию 01.06.09 г.

Контакты: Севастьянов Виктор Иванович, зав. отделом по исследованию биоматериалов ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ. **Тел.** (499) 196-88-74, **e-mail:** viksev@yandex.ru

ной и регенеративной хирургии мягких тканей, в том числе для тканевой инженерии [49–65];

- разработка и внедрение в клиническую практику заместительной и регенеративной хирургии новых высокотехнологичных способов лечения [66].

Отдел оснащен современным и уникальным оборудованием, которое позволяет на высоком научном и профессиональном уровне выполнять фундаментальные и прикладные исследования в области медицинских материалов и изделий, а также проводить испытания биологической безопасности материалов и изделий медицинского назначения.

Сотрудниками отдела ведется большая научно-преподавательская деятельность: выпуск монографий, учебных пособий и практических рекомендаций. В научных исследованиях принимают участие студенты и аспиранты кафедры физики живых систем факультета молекулярной и биологической физики МФТИ, кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ и кафедры трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета МГМА им. И.М. Сеченова.

Основные результаты научной работы отдела опубликованы более чем в 400 печатных работах и 34 патентах, защищено 28 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Кратко остановимся на наиболее значимых достижениях сотрудников отдела по исследованию биоматериалов.

I. Основные направления в области исследования и разработки био- и гемосовместимых материалов

Прогресс в разработке новых медицинских материалов в значительной степени определяется знанием механизма их взаимодействия с биологическими средами. Однако наибольший интерес и для понимания механизма гемо- и биосовместимости, и для поиска путей улучшения биологических свойств материалов представляют собой процессы адсорбции плазменных и клеточных белков крови. Являясь первой стадией взаимодействия инородного тела с биологическими средами, белки играют ключевую роль как при кратковременном, так и при длительном контакте изделия с кровью и тканями [1–3].

Центральная роль адсорбции белков в механизме взаимодействия чужеродной поверхности с кровью лежит в основе практически всех существующих подходов к разработке гемосовместимых биоматериалов [1, 2, 4, 5]. Существенным прорывом в создании саморегулируемых материалов явилось установление единого механизма гемосовместимости гидрофильных и гидрофобных материалов

на стадии адсорбции белков [1]. Нами было доказано, что независимо от природы материала основной механизм его гемосовместимости заключается в быстром формировании на поверхности обратимо адсорбированного слоя белка. В результате такая белковая граница раздела, сформированная во время контакта изделия с кровью, минимально взаимодействует со свободными белками плазмы крови и белками клеточных мембран и в конечном итоге минимально активирует ферментные и клеточные системы. Только для гемосовместимой гидрофильной поверхности равновесный слой белка формируется в режиме монослойной адсорбции, а для гемосовместимого гидрофобного материала – в режиме мультислойной адсорбции.

Известно, что поверхность клеточных мембран имеет микрогетерогенную структуру и включает в себя заряженные гидрофильные и гидрофобные участки. Было предположено, что имитирование такой структурной неоднородности, или гидрофильно-гидрофобной мозаичности, или того и другого позволит существенно уменьшить взаимодействие поверхности с белками и клетками и в результате повысить вероятность био- и гемосовместимости изделий [2, 6, 7].

Для формирования микрогетерогенных структур на поверхности материалов были привлечены:

- 1) химические методы;
- 2) физические методы, в том числе
 - УФ-обработка;
 - ионно-плазменная обработка поверхности;
 - импульсное плазменно-дуговое распыление графита;
- 3) комбинированное применение физических и химических методов [4, 17–18, 24–30].

В основу всех перечисленных способов был положен принцип минимизации взаимодействия поверхности с белковыми и клеточными компонентами крови.

Полученные закономерности позволили нам с перечисленными ниже институтами разработать несколько способов улучшения медико-биологических свойств изделий [2, 4], включая:

- гепариносодержащие биологические покрытия (Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва);
- самогепаринизируемые биологически активные системы;
- полимерные материалы с микрогетерогенной структурой поверхности (Институт энергетических проблем химической физики РАН, Черноголовка; Московский государственный авиационно-технологический университет им. К.Э. Циолковского, Москва; Государственный научный центр – НИИ физических проблем, Зеленоград);

– самоформируемые системы с саморегулируемой гидрофильно-гидрофобной мозаичной структурой (Московский университет химической технологии им. Д.И. Менделеева, Москва; Институт энергетических проблем химической физики РАН, Черноголовка; Московский физико-технический институт, Долгопрудный).

Немаловажно также, что разработанное семейство покрытий создано на базе спирто- или водорастворимых систем.

Одной из нерешенных задач является создание синтетических сосудистых протезов малого диаметра (менее 5 мм). Поэтому, естественно, решено было проверить эффективность разработанных покрытий для повышения гемосовместимости таких протезов [4, 67].

Было предположено, что узким местом в гемосовместимости биологических и синтетических протезов малого диаметра является их взаимодействие с кровью на молекулярном, а не на клеточном уровне. Используемый метод модифицирования внутренней поверхности протезов наноструктурированным самогепаринизируемым покрытием поз-

волил в условиях *in vitro* минимизировать процессы адсорбции белка, что привело к 5-кратному уменьшению активации системы комплемента и 10-кратному увеличению тромбинового времени.

В острых экспериментах *in vivo* (кошки) после 3 ч имплантации количество адгезированных тромбоцитов на внутренней модифицированной поверхности сосудистых биопротезов (диаметр 2,5–3,0 мм, длина 3,5 см) было существенно меньше по сравнению с необработанными протезами (рис. 1).

При сроках наблюдения от 8 до 16 недель в экспериментах *in vivo* (беспородные собаки), проведенных совместно с отделением сердечной хирургии и вспомогательного кровообращения, в двух случаях из 10 исходные протезы из ПТФЭ (Gore-Tex ST35015A, диаметр 3,5 мм, длина 4,5–5,0 см) сохранили свою проходимость, в то время как протезы с гепариносодержащим покрытием оказались проходимыми для всех 10 экспериментальных животных.

Гистологические исследования показали, что после 8 недель имплантации процесс интеграции протеза в ткани практически завершается (рис. 2). При этом наблюдается плазматическое пропиты-

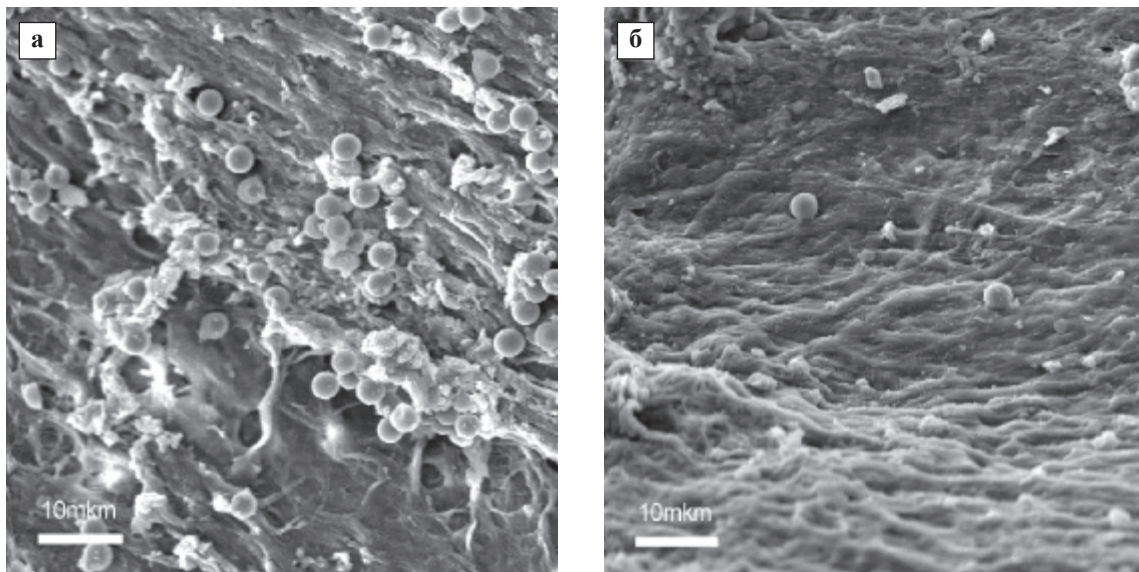


Рис. 1. Микрофотография адгезированных тромбоцитов на поверхности биопротезов кровеносных сосудов после 3 ч имплантации в экспериментах *in vivo* (кошки): а – поверхность, модифицированная ковалентно связанным гепарином; б – поверхность, модифицированная самогепаринизированным наноструктурированным покрытием. $\times 1500$

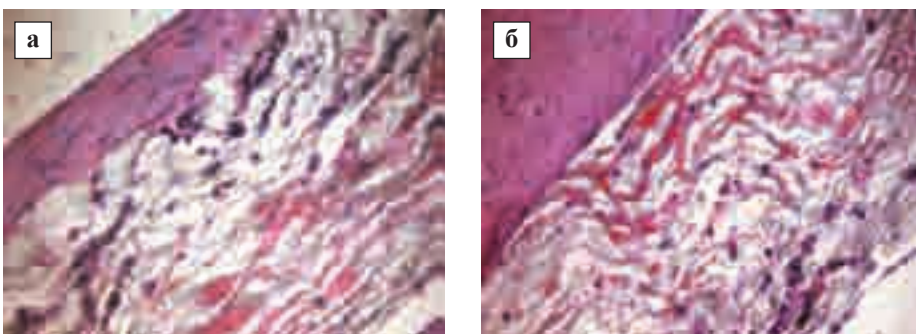


Рис. 2. Тканевая интеграция протезов (Gore-Tex ST35015A), гистологическая картина: а – исходный протез; б – протез с самогепаринизированным наноструктурированным покрытием

вание протезов. Необработанные протезы демонстрируют образование толстой гиперплазированной неоинтимы. В случае наноструктурированного гепариносодержащего покрытия гиперплазия неоинтимы менее выражена, наблюдается образование монослоя уплощенных эндотелиальных клеток с хорошей степенью ревазуляризации. Таким образом, модифицированное покрытие синтетических протезов замедляет процесс их интеграции в ткани, уменьшает реакцию неоинтимальной гиперплазии и тем самым обеспечивает лучшую проходимость.

II. Микро- и наноструктурированные биополимерные имплантаты для заместительной и регенеративной хирургии мягких тканей

Имплантаты из биологических полимерных материалов занимают особую нишу на рынке биорезорбируемых (биodeградируемых) имплантируемых материалов и изделий с двумя основными сегментами:

- биорезорбируемые имплантируемые изделия для ортопедии, стоматологии, сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургии и др.;
- для заместительной и восстановительной хирургии костных, хрящевых и мягких тканей.

Биополимеры (альгинаты, коллаген, желатин, хитозан, гиалуроновая кислота, полиэфиры бактериального происхождения), обладая высокой биосовместимостью, являются также высокоэффективными биостимуляторами. При имплантации они расщепляются на более простые соединения, которые выводятся из организма либо принимают активное участие в метаболизме на клеточном уровне. Конечные продукты резорбции биополимерных имплантатов – вода и углекислый газ.

К данному классу имплантируемых материалов, предназначенных для замещения дефектов мягких тканей, в том числе с использованием клеточных технологий, относятся композиция гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ и мембрана имплантируемая биополимерная *Эласто*ПОБ[®], разработанные в нашем институте совместно с АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва. Производитель имплантатов – ЗАО «Биомир сервис», Москва [52].

Сферо[®]ГЕЛЬ имеет вид зернистого желеобразного вещества, представляющего собой уникальный комплекс пептидов и гликозаминогликанов. По аминокислотному составу *Сферо*[®]ГЕЛЬ идентичен коллагену, но превосходит его по содержанию гексозаминов в 2 раза, а уроновых кислот – более чем в 15 раз. Размер микрочастиц в геле – от 30 до 300 мкм, набухаемость не менее 87%, рН 4,8–7,2. Среднее время биорезорбции в организме – от нескольких недель до 9 месяцев, в зависимости от места имплантации и размера микрочастиц [52–54]. Выпускается в инъекционной форме в шприцах по 1, 2 и 5 мл (рис. 3).

*Эласто*ПОБ[®] изготавливается в виде пленки, в том числе армированной (рис. 4), или губки (рис. 5) из нанокompозитного материала на основе бактериального сополимера полиоксибутиратоксивалерат и полиэфира. Среднее время биорезорбции имплантата в организме – от 6 месяцев до 1 года, в зависимости от места имплантации, формы и размеров изделия [49–52, 55].

Экспериментально были доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства биополимерных имплантатов *Сферо*[®]ГЕЛЬ [53–54] и *Эласто*ПОБ[®] [49–51, 55–61] способствующие регенерационным процессам в местах повреждения тканей. Многоцентровые доклинические и клинические исследования проводи-



Рис. 3. Общий вид инъекционной формы композиции гетерогенного геля «Сферо[®]ГЕЛЬ»



Рис. 4. Общий вид мембраны имплантируемой биополимерной ЭластоПОБ®, армированной полипропиленовой сеткой

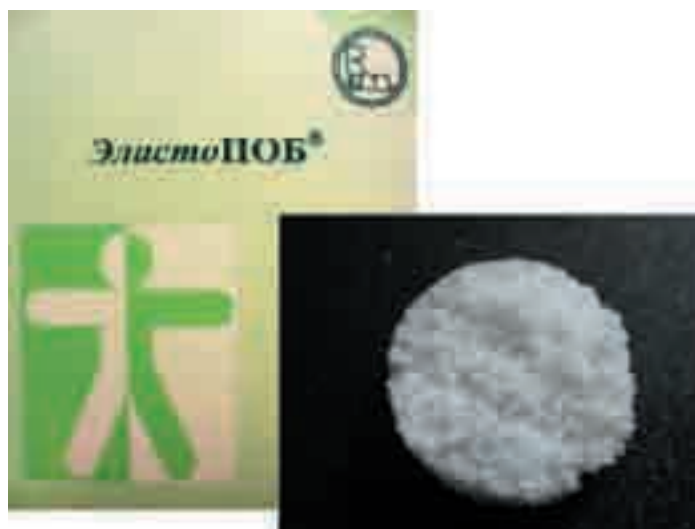


Рис. 5. Общий вид губки ЭластоПОБ®-3D

лись в ведущих медицинских центрах, клинических областных и городских больницах России [66].

В настоящее время биополимерные имплантаты *Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*® разрешены к применению в клинической практике и применяются в качестве:

- имплантируемых носителей для трансплантации и локализации стволовых клеток при лечении травм спинного мозга (*Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*®);
- имплантатов при хирургическом лечении нарушений проводимости периферических нервов (*Сферо*®ГЕЛЬ и *ЭластоПОБ*®);
- биоактивной искусственной синовиальной жидкости при терапевтическом лечении деформирующих артрозов коленных суставов (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- профилактики формирования грубых послеоперационных рубцовых тканей у больных с

опухольями головы и шеи в процессе реабилитации при последующих реконструктивных и пластических операциях (*Сферо*®ГЕЛЬ);

- эндопротезов передней брюшной стенки (армированный *ЭластоПОБ*®);
- имплантируемых носителей и депо биологически активных веществ при лечении заболеваний печени, щитовидной и поджелудочной железы (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- гелевого покрытия при лечении эрозий и язв роговицы глаза и кожи (*Сферо*®ГЕЛЬ);
- пролонгированных систем доставки лекарственных веществ в переднюю камеру глаза (*ЭластоПОБ*®-3D).

Для изготовления матриц из *ЭластоПОБ*® мы использовали наиболее распространенный химический метод – выщелачивание. В неполярный рас-

твор полимера вводилась микродисперсная фракция водорастворимого вещества (NaCl, сахарная пудра), которое затем вымывалось водой, что приводило к формированию пористой структуры (рис. 6).

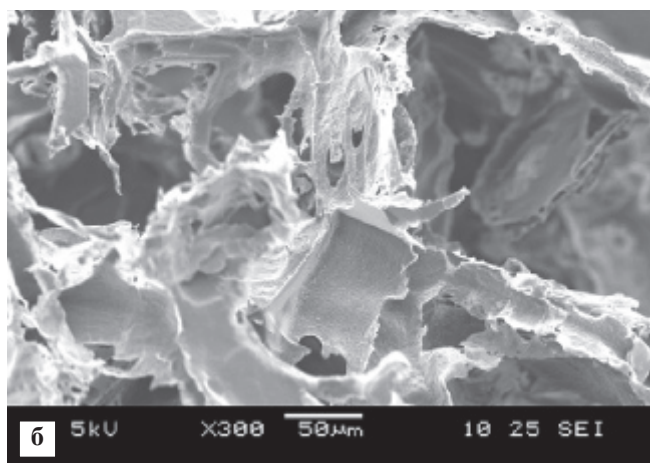
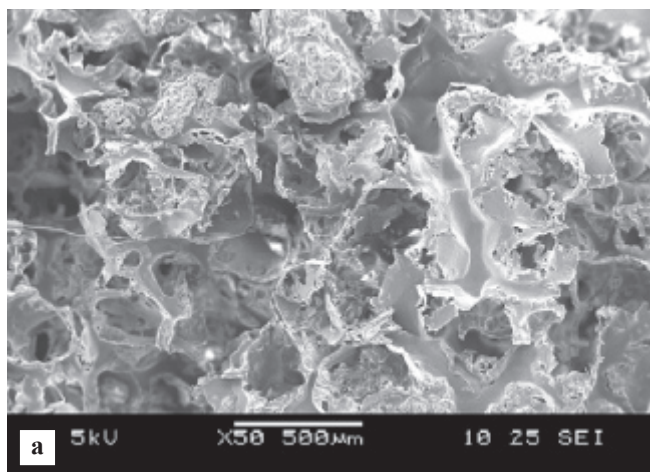


Рис. 6. Пористая структура *ЭластоПОБ®-3D*, полученная методом выщелачивания: а – $\times 50$; б – $\times 300$. Сканирующий электронный микроскоп JSM-6360 LA (JEOL, Япония)

Такой метод обладает целым рядом недостатков, наиболее существенными из которых являются:

- невозможность получения заранее заданной структуры;
- ограниченные возможности в регулировании пористости и морфологии матрикса;
- хаотичность и низкая воспроизводимость образующейся пористой структуры.

В связи с этим нами были разработаны новые методы формирования пористых матриксов из полимеров биологического происхождения, основанные на современных физических методах электроспиннинга и биопринтирования [64]. В методе электроспиннинга при подаче высокого постоянного напряжения на капилляр, из которого вытекает раствор полимера из-за электростатического отталкивания происходит расслаивание потока на

нити, которые, переплетаясь, формируют пористую структуру на подложке. Варьируя такие параметры, как напряженность поля, скорость подачи и концентрация мономера, можно в широких пределах менять размер волокон, размер пор, величину пористости и отношение поверхности к объему (рис. 7).

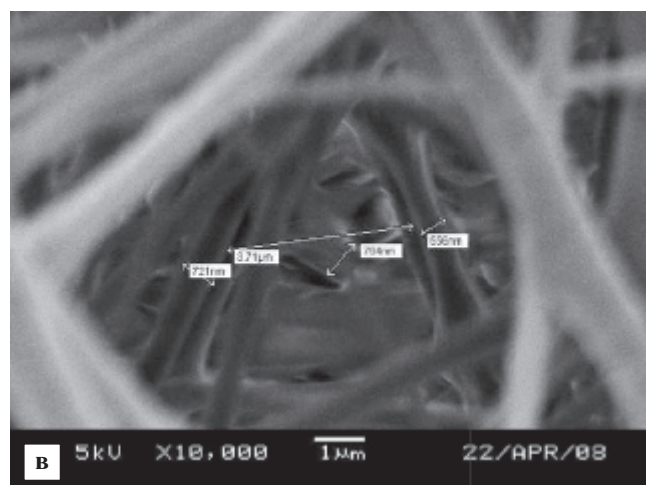
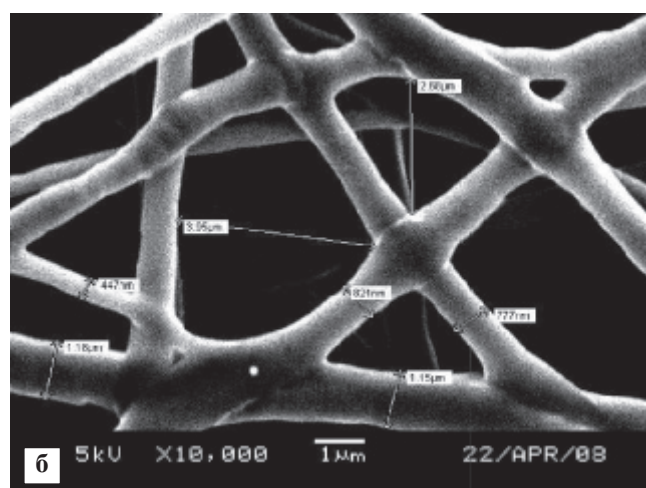
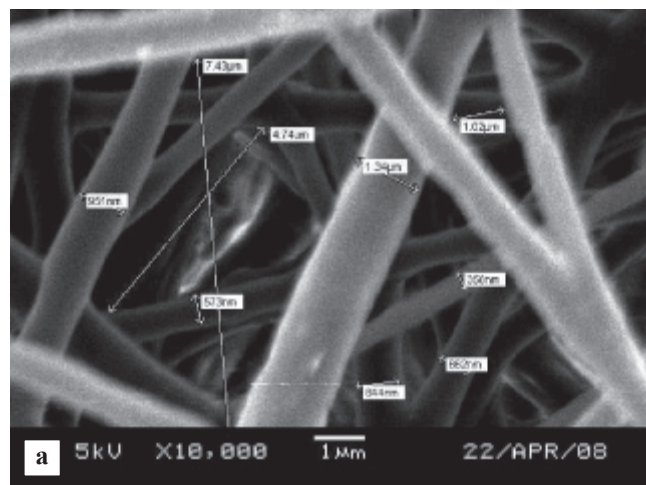


Рис. 7. Пористая структура из гомополимера поли- β -оксибутирата, полученная методом электроспиннинга при различных расстояниях от капилляра до подложки: 10 см (а), 15 см (б) и 20 см (в)

В методе биопринтирования используется технология струйной печати, которая позволяет создавать трехмерные структуры с заранее заданной морфологией. В этом методе, как и в обычном струйном принтере, используются «биочернила» – это могут быть белки, полимеры для создания матрикса или живые клетки. В качестве подложки используется «биобумага» – специальная поверхность, которая обеспечивает стабилизацию и существование созданных структур. В случае принтирования белков и клеток это должна быть биосовместимая поверхность. Трехмерные структуры формируются с помощью биопринтера, который использует технологию высокоскоростной струйной печати «биочернил» для формирования заранее запрограммированных конструкций из тех или иных биологических субстанций на «биобумаге» (рис. 8). Следующим шагом данного направления работ является создание имплантируемых систем на основе биополимерных матриксов и клеточных или тканевых структур, так называемых гибридных органов.

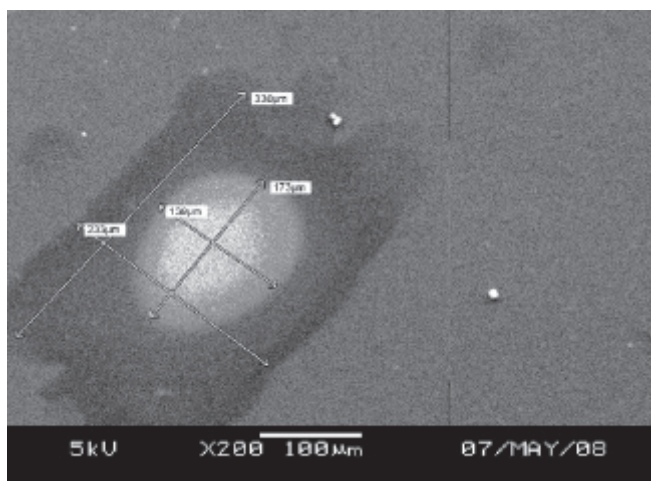


Рис. 8. Гелевая трехмерная структура, полученная методом биопринтирования из раствора коллагена. Сканирующий электронный микроскоп JSM-6360 LA (JEOL, Япония). $\times 200$.

III. Трансдермальные терапевтические системы

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС), так называемые «сухие капельницы» или лекарственные пластыри, являются альтернативой капельного внутривенного введения лекарственных веществ (ЛВ), относясь к пролонгированным формам ЛВ, позволяющим поддерживать длительное время (до 6 суток) постоянную концентрацию ЛВ в крови [4, 5]. При применении ТТС значительно увеличивается биодоступность ЛВ. Терапевтические дозы ЛВ, вводимые через неповрежденную кожу, значительно ниже, чем дозы тех же препаратов при пероральном приеме за счет отсутствия первого

прохождения ЛВ через желудочно-кишечный тракт и печень. Это приводит к существенному снижению риска возникновения побочных отрицательных реакций. Следует отметить, что данная лекарственная форма проста и удобна в использовании. Она применяется путем аппликации на внутреннюю поверхность плеча 1 раз в 2 дня, не требуя при этом от пациента особых усилий, связанных с режимом ее использования. При необходимости пациент может самостоятельно прекратить действие препарата путем удаления ТТС с поверхности кожи.

В институте работы по созданию, доклиническому и клиническому исследованию трансдермальных терапевтических систем ведутся с 1991 г.

В рамках совместных исследований АНО «ИМБИИТ» и ЗАО «Биомир-Сервис» были разработаны два вида матрицы-адгезива, одна из которых предназначена для переноса через кожу спирторастворимых ЛВ, а другая – водорастворимых и липорастворимых ЛВ, на основе которых были разработаны 9 трансдермальных терапевтических систем:

1. ТТС пропранолола (гипотензивное и антиаритмическое средство), торговое название «АдреноБлок®», ФСП 42-0485412003, рег. номер ЛС-001817 от 28.07.2006 [37, 39, 40];
2. ТТС ацетилсалициловой кислоты (антиагрегационное и противовоспалительное средство), торговое название «АскоТэлФ®» [34, 37, 45];
3. ТТС кофеина (психостимулирующее средство), торговое название «КоТэлФ®» [41–44];
4. ТТС тестостерона (гормональное средство), торговое название «ТесТэлФ®»;
5. ТТС хлорпропамида (сахаропонижающее средство), торговое название «Андиаб®» [31, 32, 48];
6. ТТС ацизола (антидот угарного газа) [46];
7. ТТС инсулина (антидиабетическое средство) [33, 35, 36, 38];
8. ТТС лидокаина (местное анестезирующее средство) [47];
9. ТТС феназепама (транквилизирующее средство).

К настоящему времени проведены:

- доклинические и многоцентровые клинические исследования – для «АдреноБлок®» (ТТС пропранолола) [15–17];
- доклинические и ограниченные клинические исследования для ТТС хлорпропамида [15, 18–20], ТТС инсулина [20–24], ТТС ацетилсалициловой кислоты [15, 25, 26], ТТС кофеина [27–29], ТТС тестостерона [32];
- доклинические исследования для ТТС ацизола [30], ТТС лидокаина [31], ТТС феназепама.

Проведенные предварительные клинические исследования на добровольцах доказали наличие стабильного терапевтического действия этих ТТС.

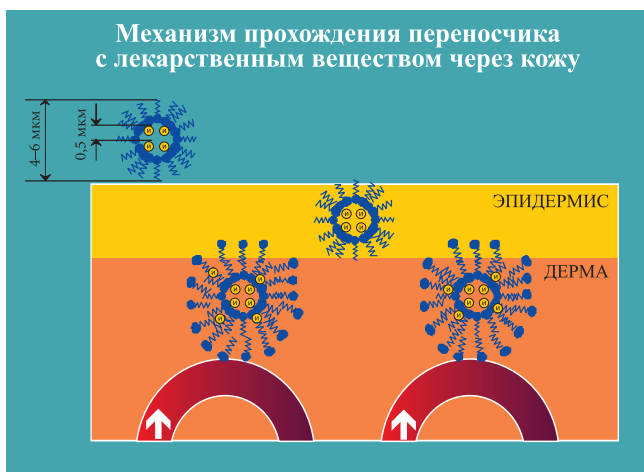


Рис. 9. Схема трансдермальной диффузии мицелл, изготовленных с использованием эмульгатора липофильно-гидрофильной природы САФ-М-99, содержащих молекулы лекарственного вещества

Проницаемость кожи зависит в значительной степени от молекулярной массы лекарственных веществ (ЛВ) и их растворимости в полярных и неполярных жидкостях.

В общем случае чем больше молекулярная масса ЛВ, тем сложнее, а подчас и невозможно, обеспечить диффузию ЛВ через кожу в терапевтических дозах с постоянной скоростью за определенный интервал времени. Крупнейшие фармацевтические компании ведут интенсивный поиск химических, физических и биологических активаторов диффузии высокомолекулярных веществ через кожу для создания соответствующих трансдермальных терапевтических систем.

Нами был найден высокоэффективный переносчик низкомолекулярных и высокомолекулярных ЛВ через кожу липофильно-гидрофильной природы, названный САФ-М-99. САФ-М-99 является эмульгатором, склонным к мицеллообразованию в водных и органических средах, а также способным менять свою пространственную ориентацию в зависимости от полярности растворителя.

Предполагаемый механизм трансдермального переноса мицелл ЛВ с помощью переносчика САФ-М-99 состоит в следующем (рис. 9). При контакте кожи в присутствии витамина Е с мицеллами САФ-М-99, содержащими водный раствор инсулина, происходит разрыхление кожи с одновременным растворением витамина Е в билипидных слоях гидрофобного рогового слоя. При прохождении мицелл через гидрофобный роговой слой ее внешняя поверхность обогащена гидрофобными группами молекул САФ-М-99. При последующей диффузии мицелл через преимущественно гидрофильную дерму молекулы САФ-М-99 начинают разворачивать свои гидрофильные группы в сторону окружающей

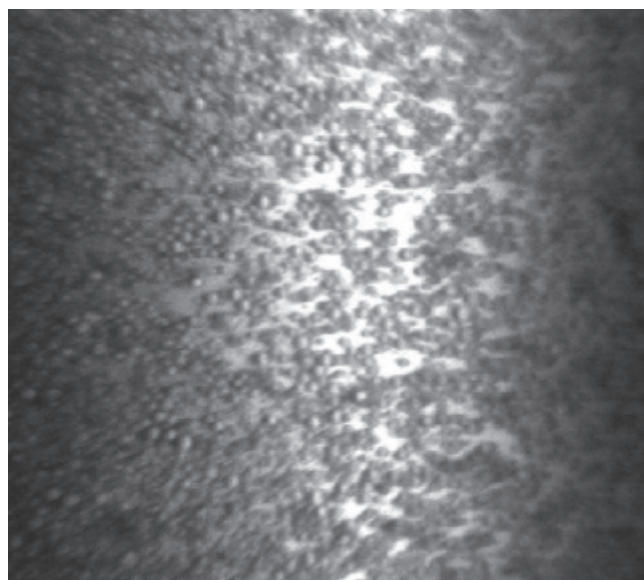


Рис. 10. Микрофотография эмульсии. Конфокальный микроскоп ConfoScan 3 (Nidek Technologies, Япония). ×40

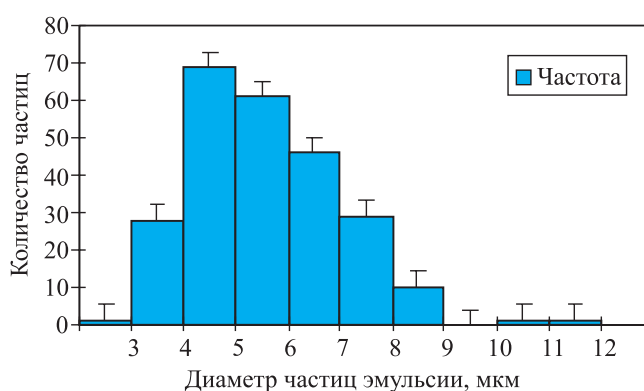


Рис. 11. Распределение частиц эмульсии по их диаметру

среды, высвобождая при этом молекулы инсулина, который затем диффундирует через стенки кровеносных сосудов в кровоток.

Общий вид эмульсионного раствора и результаты исследования распределения частиц эмульсии по размерам представлены на рис. 10–11. Основную массу составляют частицы размером 4–6 мкм (около 47%), средний размер частиц $5,5 \pm 1,3$ мкм. Эмульсия сохраняет устойчивость в течение нескольких суток.

Введение в состав трансдермальных форм эмульсионной композиции позволило от 2 до 20 раз увеличить диффузионный поток низкомолекулярных веществ, таких как кофеин [29], ацизол [30] и лидокаин [31].

Эффективность разработанной эмульсионной композиции для переноса высокомолекулярных веществ была показана на примере ТТС инсулина. Сравнительно большая молекулярная масса инсулина (~ 5,7 кДа) не позволяет ему проникать через кожу без какого-либо специфического переносчика.

Параметры разработанных ТТС инсулина

Параметры системы			Тип матрицы			
			Коллагеновая	Коллагеновая армированная	Полимерная	Эмульсионная/резервуарная
Скорость диффузии, инсулина 10^{-3} Ед/см ² ·ч	Водно-спирт. раствор	1-е сутки	41 ± 12	64 ± 4	–	–
		2-е сутки	30 ± 9	28 ± 1	–	–
	Эмульсия	1-е сутки	–	105,2 ± 8,9	81,9 ± 14,8	86,4 ± 24,7
		2-е сутки	–	58,7 ± 9,5	34,9 ± 5,2	86,2 ± 30,2
Терапевтически эффективная площадь, см ² *			24	10	12	12
Выход инсулина за 48 ч (%)			4,5	22	13	–

Примечание. * – терапевтически эффективная площадь – площадь ТТС, необходимая для поддержания скорости диффузии гормона через кожу, равной ~ 1,0 Ед/час, что соответствует средней скорости секреции инсулина поджелудочной железой здорового человека

Результаты разработанных нами четырех видов ТТС инсулина представлены в таблице. Суммированы значения удельных скоростей диффузии инсулина в условиях *in vitro*, терапевтически эффективные площади и выход гормона из ТТС за двое суток. Для армированной коллагеновой ТТС площадь и выход инсулина рассчитаны для случая, когда он вносился в матрицу в составе эмульсии.

Как видно из таблицы, для резервуарной формы ТТС на эмульсионной основе средняя скорость диффузии инсулина постоянна в течение не менее 2 сут и составляет ~ 0,086 Ед/см² ч.

К наиболее близким исследованиям по созданию ТТС на основе инсулинсодержащих эмульсий относится разработанный канадскими учеными раствор Viphasix (Канада, 2002 г.), представляющий собой двухфазную систему из масла и воды. При испытаниях системы Viphasix на крысах уже через 2 сут происходит снижение уровня глюкозы в крови на 43,7%. Эти данные практически совпадают с результатами, полученными нами в экспериментах *in vivo* по исследованию эффективности коллагеновых армированных ТТС инсулина на крысах. Однако в нашем случае коллагенсодержащая армированная матрица содержала 1,2 мг инсулина в отличие от 10 мг в системе Viphasix, что свидетельствует о большей эффективности разработанных ТТС инсулина.

Для демонстрации возможности трансдермальной доставки биологически активного инсулина были проведены предварительные исследования функциональных свойств синтетической ТТС инсулина на двух пациентах-добровольцах с сахарным диабетом.

Разрешение на проведение данных исследований было получено с согласия этического комитета института (протокол заседания № 4 от 14 октября 2004 г.) на ученом совете института (протокол заседания № 6 от 5 ноября 2004 г.).

Способ применения заключался в аппликации ТТС на внутреннюю поверхность плеча пациента.

Уровень сахара в крови регистрировался пациентами самостоятельно с помощью глюкометра. Во время испытаний ТТС инсулина пациенты соблюдали рекомендуемую врачом-эндокринологом диету.

По сравнению с обычной утренней дозой пролонгированного инсулина, принимаемой первой пациенткой, на время аппликации исследуемых ТТС она была снижена в два раза. У второй больной была снижена в два раза как утренняя, так и вечерняя доза пролонгированного инсулина. Во время аппликации ТТС инсулина сниженная доза пролонгированного инсулина была скомпенсирована как в первом, так и во втором случае в течение 48 ч.

Таким образом, полученный эффект снижения дозы пролонгированного инсулина у пациента с сахарным диабетом I типа и у пациента с инсулинпотребным диабетом II типа при аппликации ТТС с эмульсионной формой инсулина демонстрирует возможность трансдермального переноса биологически активного гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшие годы основной акцент исследований в отделе по исследованию биоматериалов будет сделан на разработке новых систем доставки лекарственных веществ и новых наноконпозиционных биополимерных материалов, способных временно или постоянно компенсировать функции утраченных или патологически измененных органов.

И в заключение сотрудники отдела по исследованию биоматериалов поздравляют весь коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов с 40-летним юбилеем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биосовместимость / Под ред. В.И. Севастьянова. М.: ИЦВНИИГС, 1999.

2. Севастьянов В.И. Материалы медицинского назначения: настоящее и будущее // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 1999. № 1. С. 32–38.
3. Sevastianov V.I., Rosanova I.B., Vasin S.L., Nemets E.A., Vasilets V.N. Protein Adsorption as a Bridge Between the Short-Term and Long-Term Blood Compatibility of Biomaterials // Biomaterials and Drug Delivery toward New Millennium. K.D. Park, I.C. Kwon, N. Yui, S.Y. and K. Park. Yan Rim Won Publ. Co., Seoul, Korea. 2000. P. 497–515.
4. Севастьянов В.И. Биоматериалы для искусственных органов // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 123–131.
5. Sevastianov V.I. Blood compatible biomaterials: current status and future perspectives // Trends in Biomaterials and Artificial Organs. 2002. Vol. 15 (2). P. 20–30.
6. Немец Е.А., Севастьянов В.И. Сравнительная эффективность применения гематологических методов для анализа прокоагулянтной активности медицинских материалов // Медицинская техника. 1999. № 6. С. 18–22.
7. Немец Е.А., Порунова Ю.В., Друшляк И.В., Беломестная З.М., Севастьянов В.И. Влияние природы функциональных химических групп поверхности на медико-биологические свойства материалов для контакта с кровью // Перспективные материалы. 1999. № 6. С. 36–41.
8. Егорова В.А., Немец Е.А., Севастьянов В.И. Сравнительный анализ двух подходов к оценке тромбогенности биоматериалов в условиях *in vitro* // Медицинская техника. 2003. № 6. С. 29–32.
9. Космовский С.Ю., Васин С.Л., Розанова И.Б., Севастьянов В.И. Математическая обработка распределения тромбоцитов человека по размерам для выявления гетерогенности клеток // Медицинская техника. 1999. № 6. С. 41–43.
10. Титушкин И.А., Васин С.Л., Севастьянов В.И. Кинетика адгезии тромбоцитов человека на твердую поверхность // ЖФХ. 2003. Т. 77. № 6. С. 1008–1011.
11. Vasin S.L., Titushkin I.A., Sevastianov V.I. Mathematical model of static platelet adhesion on a solid surface // J. Biomed. Mater. Res. 2003. 67A. P. 582–590.
12. Титушкин И.А., Васин С.Л., Алехин А.П., Розанова И.Б., Исаев В.И., Севастьянов В.И. Влияние структурных и энергетических свойств углеродных покрытий на адгезию тромбоцитов человека // Перспективные материалы. 1999. № 5. С. 43–51.
13. Севастьянов В.И., Немец Е.А., Касатов Д.А. Особенности взаимодействия белков плазмы крови человека с гепаринизированной поверхностью // Перспективные материалы. 2000. № 3. С. 65–69.
14. Pokidysheva E.N., Немец Е.А., Трёмсина Ю.С., Севастьянов В.И. Конкурентная адсорбция фибриногена человека на поверхность кварца // Биофизика. 2000. Т. 45. С. 809–815.
15. Titushkin I.A., Vasin S.L., Rosanova I.B., Pokidysheva E.N., Alekhin A.P., Sevastianov V.I. Carbon-coated polyethylene: effect of surface energetic and topography on human platelet adhesion // ASAIO Journal. 2001. Vol. 47. P. 11–17.
16. Pokidysheva E.N., Maklakova I.A., Belomestnaya Z.M., Perova N.V., Bagrov S.N., Sevastianov V.I. Comparative analysis of human serum albumin adsorption and complement activation for intraocular lenses // Artificial Organs. 2001. Vol. 25. № 6. P. 453–458.
17. Немец Е.А., Егорова В.А., Кузнецов А.В., Севастьянов В.И. Влияние сульфирования поверхности полиэтилена на адсорбцию белков плазмы и активацию внутреннего пути свертывания крови // Перспективные материалы. 2001. № 6. С. 70–75.
18. Немец Е.А., Касатов Д.А., Севастьянов В.И. Взаимодействие гепарина с аминокислотными материалами // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 5. С. 526–536.
19. Немец Е.А. Влияние гидрофильно-гидрофобной наноструктуры поверхности на биологические свойства материалов медицинского назначения // Перспективные материалы. 2005. № 4. С. 58–63.
20. Перова Н.В., Довжик И.А., Севастьянов В.И., Бесмертный А.М., Еричев В.П., Робустова О.В. Медико-биологические исследования дренажа для лечения тяжелых форм глаукомы // Глаукома. 2003. № 4. С. 40–44.
21. Ремеева Е.А., Розанова И.Б., Елинсон В.М., Севастьянов В.И. Влияние физико-химических свойств наноструктурированной поверхности политетрафторэтилена на характер его взаимодействия с сывороточным альбумином и тромбоцитами человека // Перспективные материалы. 2007. № 5. С. 56–64.
22. Севастьянов В.И., Немец Е.А., Волова Т.Г., Марковцева М.Г. Трехмерные пористые матрицы для трансплантации клеток на основе биодеградируемого бактериального сополимера «Биопластоган» // Перспективные материалы. 2007. № 6. С. 5–10.
23. Немец Е.А., Ефимов А.Е., Егорова В.А., Тоневский А.Г., Севастьянов В.И. Микро- и наноструктурные характеристики трехмерных пористых носителей ЭластоПОБ®-3D // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т. 45. № 3. С. 345–347.
24. Полухина О.С., Василец В.Н., Севастьянов В.И. Модифицирование физико-химических свойств поверхности полиэтиленов медицинского назначения методом прививочной полимеризации моноакрилата поли(этилен оксида), иницированной вакуумным ультрафиолетом // Перспективные материалы. 2003. № 5. С. 58–65.
25. Vasilets V.N., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Vacuum ultraviolet treatment of polyethylene to change surface properties and characteristics of protein adsorption // J. Biomed. Mater. Research, Part A, 2004. 69A. P. 428–435.
26. Vasilets V.N., Hirose A., Yang Q., Singh A., Sammynaiken R., Shulga Yu.M., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Chapter 5: Hot wire plasma deposition of doped DLC films on fluorocarbon polymers for biomedical applications // Plasma Processes and Polymers, R.d'Agostino, P. Favia, C. Oehr, and M.R. Wertheimer. (eds), Wiley-VCH. P. 65–76 (2005).
27. Vasilets V.N., Kuznetsov A.V., Sevastianov V.I. Regulation of the biological properties of medical polymer materials

- with use of a gas-discharge plasma and vacuum ultraviolet radiation // *High Energy Chemistry*. 2006. Vol. 40 (2). P. 79–85.
28. *Василец В.Н., Севастьянов В.И.* Модифицирование полимерных биоматериалов плазмой газового разряда и вакуумным ультрафиолетовым излучением // *Энциклопедия низкотемпературной плазмы*. Серия Б. Т. XI-5. М.: Янус-К, 2006. С. 160–172.
 29. *Василец В.Н., Тальрозе Р.В., Севастьянов В.И., Пономарев А.И.* Энергосберегающие технологии модифицирования полимерных материалов с использованием плазмы газового разряда и ВУФ-излучения // *Известия Академии наук, серия «Энергетика»*, 2008. № 2. С. 133–148.
 30. *Севастьянов В.И., Василец В.Н.* Плазмохимическое модифицирование фторуглеродных полимеров для создания новых гемосовместимых материалов // *Российский химический журнал*. 2008. Т. 52. № 3. С. 72–80.
 31. *Шумаков В.И., Саломатина Л.А., Яковлева Н.В., Урьяш В.Ф., Севастьянов В.И.* Трансдермальная лекарственная форма хлорпроамида как альтернатива пероральному введению гипогликемизирующих препаратов для пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 1999. № 4. С. 30–33.
 32. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Яковлева Н.В., Урьяш В.Ф., Шумаков В.И.* Трансдермальная форма хлорпроамида как новый способ введения гипогликемизирующего препарата // *Медицинская техника*, 2000. № 2. С. 3–6. 94.
 33. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Яковлева Н.В., Шумаков В.И.* Трансдермальные системы введения инсулина // *Медицинская техника*, 2003. № 2. С. 21–24.
 34. *Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследование трансдермальной матричной системы доставки ацетилсалициловой кислоты в условиях *in vitro* // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2003. № 4. С. 50–54.
 35. *Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Трансдермальные коллагенсодержащие системы доставки инсулина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2003. № 4. С. 59–63.
 36. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Собко О.М., Шумаков В.И.* Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов // *Перспективные материалы*. 2004. № 4. С. 44–48.
 37. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Тихобаева А.А., Собко О.М., Урьяш В.Ф.* Полиакрилатная композиция для трансдермальной доставки лекарственных веществ // *Перспективные материалы*. 2004. № 1. С. 46–53.
 38. *Собко О.М., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Гончарова Т.Н., Севастьянов В.И., Шумаков В.И.* Первый опыт клинического применения трансдермальной терапевтической системы инсулина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2004. № 2. С. 45–46.
 39. *Шумаков В.И., Колпаков Е.В., Курылёва О.М., Лукава М.Г. и др.* Многоцентровые клинические исследования трансдермальной терапевтической системы «АдреноБлок» // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2005. № 2. С. 34–37.
 40. *Курылёва О.М., Лавренева Е.О., Сычев Д.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследование фармакокинетики трансдермальной терапевтической системы неселективного β-блокатора пропранолола // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. 14 (4). С. 80–82.
 41. *Саленко Ю.А., Грачева О.Н., Вятлева О.А., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Трансдермальная терапевтическая система кофеина как средство коррекции психофизиологического состояния человека при длительной операторской деятельности без сна // *Воен.-мед. журн.* 2008. № 3. С. 89–90.
 42. *Курылёва О.М., Грачева О.Н., Вятлева О.А., Кузнецова Е.Г., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Исследования специфической эффективности трансдермальной терапевтической системы кофеина на здоровых добровольцах // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 1. С. 40–44.
 43. *Кузнецова Е.Г., Курылёва О.М., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций // *Медицинская техника*. 2008. № 3. С. 33–35.
 44. *Kuznetsova E.G., Kuryleva O.M., Salomatina L.A., Sevastyanov V.I.* Matrix Transdermal Systems for Caffeine Delivery Based on Polymer and Emulsion Compounds // *Biomedical Engineering*. 2008. Vol. 42. № 3. P. 141–144.
 45. *Басок Ю.Б., Полухина О.С., Тихобаева А.А., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Экспериментальное исследование фармакологических свойств трансдермальной терапевтической системы ацетилсалициловой кислоты // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 4. С. 38–41.
 46. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Серегина М.В., Басок Ю.Б.* Трансдермальная терапевтическая форма ацизола – антидота угарного газа // *Перспективные материалы*. 2008. № 6. С. 55–59.
 47. *Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Серегина М.В., Зайцева М.А. и др.* Опыт экспериментальных исследований трансдермальной терапевтической системы лидокаина // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 6. С. 19–23.
 48. *Басок Ю.Б., Полухина О.С., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И.* Сравнительный анализ фармакокинетики хлорпроамида при использовании трансдермальной терапевтической системы и традиционного способа введения // *Вестник трансплантол. и искусственных органов*. 2008. № 6. С. 24–27.
 49. *Севастьянов В.И., Перова Н.В., Довжик И.А. и др.* Медико-биологические свойства полиоксиканоатов – биodeградируемых бактериальных полимеров // *Перспективные материалы*. 2001. № 5. С. 46–55.

50. *Volova T.G., Shishatskaya E.I., Sevastianov V.I., Efremov S.N., Mogilnaya O.M.* Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers // *Biochemical Bioengin J.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 125–133.
51. *Sevastianov V.I., Volova T.G., Perova N.V., Shishatskaya E.I., Kalacheva G.S.* Production of purified polyhydroxyalkanoates (PHAs) for applications in contact with blood // *J. of Biomater. Sci. Polymer. Edn.* 2003. Vol. 14. № 10. P. 1029–1042.
52. *Шумаков В.И., Севастьянов В.И.* Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей // *Здравоохранение и медицинская техника.* 2003. № 4. С. 30–32.
53. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А. и др.* Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель™ для биоискусственных органов и тканей // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2003. № 4. С. 46–49.
54. *Перова Н.В., Порунова Ю.В., Урьяш В.Ф., Фаминская Л.А. и др.* Биodeградируемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель™ для клеточной трансплантации // *Перспективные материалы.* 2004. № 2. С. 52–59.
55. *Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А.* Биodeградируемый биополимерный материал «ЭластоПОБ™» для клеточной трансплантации // *Перспективные материалы.* 2004. № 3. С. 35–41.
56. *Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А., Перова Н.В., Онищенко Н.А.* Медико-биологические свойства биodeградируемого материала «ЭластоПОБ» // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2004. № 2. С. 47–52.
57. *Расулов М.Ф., Севастьянов В.И., Егорова В.А., Богатырев С.Р. и др.* Сравнительное изучение динамики заживления глубоких ожоговых ран при использовании аллогенных фибробластоподобных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, иммобилизованных на биodeградируемых мембранах или снятых с культурального пластика // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2005. № 2. С. 20–23.
58. *Sevastianov V.I.* Research and development of bioartificial organs and tissues by using biopolymer materials // *J. Guangdong Non-Ferrous Metals.* 2005. Vol. 15. № 2–3. P. 53–59.
59. *Потанов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др.* Пленочные системы «ЭластоПОБ» с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2005. № 3. С. 151–157.
60. *Волова Т.Г., Севастьянов В.И., Шишацкая Е.И.* Полиоксиалканоаты – биоразрушаемые полимеры для медицины / Под ред. В.И. Шумакова, 2-е изд., дополн. и переработ. Красноярск: Платина. 2006. 288 с.
61. *Дмитриев В.Б., Севастьянов В.И., Немец Е.А., Перова Н.В. и др.* Сравнительная характеристика синтетических полимеров в экспериментах на животных. *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2007. № 4. С. 47–49.
62. *Агапов И.И., Пустовалова О.С., Мойсенович М.М. и др.* Трехмерный матрикс из рекомбинантного белка паутины для тканевой инженерии // *Доклады РАН.* 2009. Т. 426. № 1. С. 115–118.
63. *Василец В.Н., Казбанов И.В., Недосеев С.Л., Нистратов В.М., Щварцкопф П.В., Севастьянов В.И.* Физические методы создания и модифицирования биополимерных матриц // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 43–46.
64. *Василец В.Н., Казбанов И.В., Ефимов А.Е., Севастьянов В.И.* Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 47–53.
65. *Пустовалова О.С., Агапов И.И., Мойсенович М.М. и др.* Трехмерный матрикс из рекомбинантного белка паутины для тканевой инженерии // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2009. Т. XI. № 2. С. 54–59.
66. *Sevastianov V.I., Lubyako A.A., Perova N.V., Grishin S.M., etc.* First trial usage of the biodegradable matrix Sphero®GEL in the reconstructive surgery // *Перспективные материалы (специальный выпуск).* 2007. Т. 1. С. 147–152.
67. *Волынец Л.И., Немец Е.А., Бельков А.В., Севастьянов В.И.* Использование биопротезов кровеносных сосудов малого диаметра с гепариносодержащим покрытием // *Вестник трансплантол. и искусственных органов.* 2004. № 2. С. 41–44.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ НЕПУЛЬСИРУЮЩИХ НАСОСОВ

Иткин Г.П.

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

В статье кратко описана история развития насосов неп пульсирующего типа для искусственного и вспомогательного кровообращения в ФНЦТИО. Показаны основные преимущества этих насосов перед пульсирующими, особенно при конструировании имплантируемых систем. Вместе с тем указаны и недостатки этих насосов и направления по их минимизации или устранению. Приведены конкретные примеры наших разработок имплантируемых центробежных и осевого насоса. Показаны пути дальнейшего совершенствования насосов с точки зрения повышения надежности и длительности их работы.

Ключевые слова: вспомогательное кровообращение, неп пульсирующие насосы крови, имплантируемые центробежные и осевые насосы

VENTRICLE ASSIST DEVICE: PAST, PRESENT, AND FUTURE NONPULSATILE PUMPS

Itkin G.P.

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

The article briefly describes the history of the non-pulsating type blood pumps for ventricular assist circulation and heart-lung machine. Disclosed the main advantages of these pumps before pulsating type, especially for implantable systems development. However, disadvantages of these pumps and the directions of minimize or eliminate ones have shown. Specific examples of our implantable centrifugal and axial pump developments are presented. Declare the ways to further improve the pumps.

Key words: assisted circulation, nonpulsatile blood pump, implantable centrifugal and axial pump

Наряду с пульсирующими насосами, которые начали разрабатываться в лаборатории искусственного сердца, возглавляемой проф. Шумаковым В.И., еще в конце 60-х годов прошлого века, в конце 80-х годов было обращено внимание к созданию насосов непрерывного потока, когда появились первые публикации о создании экстракорпорального центробежного насоса (ЦН) с низким уровнем гемолиза [10]. Кроме того, особенность мягкой расходно-напорной характеристики таких насосов обеспечивала отсутствие сверхдавлений и разряжений при пережатии подходящих магистралей. ЦН все чаще стали использоваться в качестве артериального насоса вместо роликовых насосов в операциях с искусственным кровообращением, в операциях экстракорпоральной

вспомогательной оксигенации и при вено-венозном обходе при трансплантации печени. По мере дальнейшего развития ЦН стали использоваться как вариант временной гемодинамической поддержки для преодоления периода остро возникшей сердечной недостаточности (СН) после проведения операции на сердце. В некоторых случаях сердечная деятельность восстанавливалась достаточно быстро (от нескольких часов до нескольких дней), а в других, при более длительном вспомогательном кровообращении (ВК) – от нескольких недель до нескольких месяцев, – больному пересаживали донорское сердце.

В нашем институте первый опыт использования ЦН был связан с применением ВР-80 Вiorump (Medtronic, USA) в операциях трансплантации пе-

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: *Иткин Георгий Пинкусович, д. б. н., профессор, зав. лабораторией биотехнических систем ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.*

Тел. (499) 190-60-34, e-mail: georgeitkin@mail.ru

чени. Данный насос получил наибольшее распространение в мире, как для искусственного, так и для вспомогательного кровообращения, и до настоящего времени используется в нашей клинике в качестве механической поддержки сердца при острой СН, когда исключается возможность отключить пациента от аппарата искусственного кровообращения.

ВР-80 представляет собой дисковый ЦН (рис. 1), в котором жидкость поступает на вход насоса (А) по центру вращения и проходит через щели между дисками (С), за счет вязкого трения и центробежных сил раскручивается от центра к периферии, где собирается в общий канал и выходит через выходной патрубок (В) по касательной к направлению вращения.

Особенность ЦН состоит в том, что его производительность зависит от противодавления, и это объясняет, почему в режиме холостого хода (т. е. при нулевом расходе) в системе не развиваются сверхвысокие давления (в отличие от роликового насоса). Кроме того, мягкая расходно-напорная характеристика ВР-80 и динамика потока крови внутри насоса позволяют удерживать в насосе газовые пузырьки, которые могут по каким-либо причинам появиться на входе насоса.

Опыт использования ВР-80 позволил начать разработку собственных конструкций ЦН в ФНЦТиЮ. Было получено более 4 авторских свидетельств. Одно из них послужило основой разработки ЦН с волнообразным диском, которая проводилась совместно с НПО «Геофизика» (рис. 2).

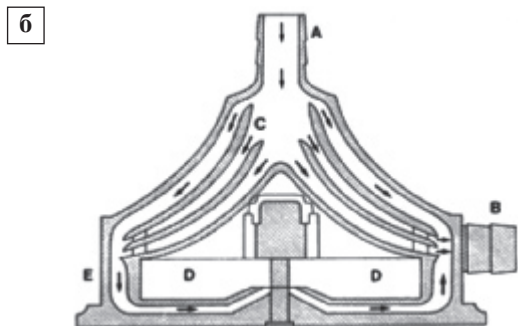
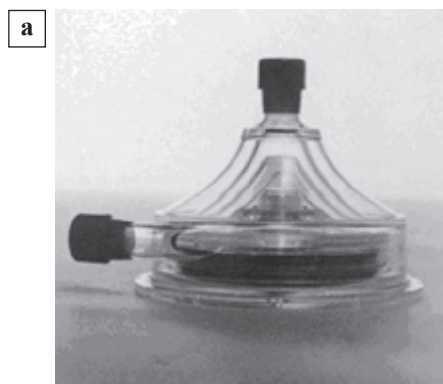


Рис. 1. Фотография (а) и эскиз в разрезе (б) центробежного насоса ВР-80 Biopump (Medtronic, USA)

В 90-е годы в мире значительно расширилось число исследовательских центров, разрабатывающих ЦН. Кроме дисковых насосов разрабатывались ЦН с открытыми лопатками [11], которые при сохранении скорости вращения ротора позволили уменьшить диаметр насоса и дать толчок развитию нового направления – созданию имплантируемых ЦН [3]. В этот период у нас появилась идея создания лопаточного насоса с покрывным диском, который был назван ИВР-80 [1]. Теоретически такой насос мог обеспечить необходимую производительность при уменьшении уровня гемолиза. Реализация такого насоса на базе ВР-80 позволила подтвердить значительное уменьшение гемолиза (в 1,5–2 раза), вызываемого данным насосом ИВР-80. Кроме того, сравнительная оценка эффективности ВР-80 и ИВР-80 показала, что КПД канального насоса в два раза выше КПД ВР-80. Приведенные преимущества канального насоса представлялись исключительно важными и были приняты за основу при проектировании имплантируемого насоса. Дополнительным преимуществом разработанного канального насоса являлась особенность его расходно-напорной характеристики, которая обеспечивала стабилизацию артериального давления при изменении гидравлической нагрузки. Это свойство также могло быть использовано при проектировании системы управления имплантируемого насоса.

Используя полученный опыт, в начале 2000-х гг. мы приступили к проектированию имплантируемых роторных насосов (РН) центробежного и осевого типа. Определяющим явилось значительное преимущество РН перед пульсирующими объемными насосами. Это связано прежде всего с тем, что РН имеют значительно меньшие массо-габаритные показатели, что позволяет использовать их на относительно маленьких пациентах и детях (с поверхностью тела <1,5 м²). Снижение энергопотребления этих насосов позволяет снизить вес экстракорпорального оборудования (аккумуляторные батареи, система управления) и увеличить время автономной работы таких систем без смены батарей. Существенным преимуществом этих насосов является их бесшумность, а



Рис. 2. Фотография центробежного насоса с волнообразным диском

возможность создания непрерывного потока позволяет обеспечить однонаправленное движение крови без клапанов. Преимуществом РН является также значительное уменьшение механической сложности, что делает эти насосы потенциально более надежными, долговечными и экономичными. Кроме того, РН требуют минимум специальных профессиональных навыков в управлении, поскольку единственным параметром управления является скорость вращения ротора насоса.

Вместе с тем отмечались и *недостатки* этих насосов, часть из которых свойственна им, а часть из них можно минимизировать или полностью устранить:

- неппульсирующий поток, создаваемый этими насосами, который считался нефизиологичным;
- зависимость производительности от постнагрузки;
- проблема сопряжения привода и насосного блока, которая практически отсутствует в пульсирующих насосах – это вызывает необходимость применения подшипников и уплотнителей, которые повышают опасность образования тромбов в насосе и ограничивают срок использования насосов.

Что касается *первого недостатка*, то дискуссии о необходимости пульсирующего потока идут в течение многих десятилетий, и в начале развития проблемы искусственного сердца и ВК превалировало мнение, что неппульсирующий поток является нефизиологичным [5].

Тем не менее пульсирующий поток реально имеет место только на уровне артерий, а основная функция кровообращения обеспечивать метаболизм осуществляется на уровне капилляров, где пульсаций практически нет. Поэтому теоретически отсутствие пульсаций аортального кровотока не должно сказаться на органном энергообмене. И это подтвердили эксперименты с длительным выживанием животных с неппульсирующим потоком, а также накопленный клинический опыт длительного применения имплантируемых РН [16]. Кроме того, необходимо учитывать адаптационные возможности организма, которые позволяют компенсировать отсутствие выраженных пульсаций аортального давления при условии достаточности уровня суммарного кровотока. Как показали исследования [15], потребление кислорода идет с меньшей эффективностью для постоянного потока по сравнению с пульсирующим потоком при потоке 75 мл/кг/мин, но эта разница в потреблении кислорода отсутствует при увеличении потока до 100 мл/кг/мин. Это подтверждает, что величина суммарной производительности сердца и насоса является более важным параметром для метаболизма, чем пульсирующая форма потока. Дополнительным аргументом в пользу использования роторных насосов является то, что эти насосы принципиально

нельзя считать чисто неппульсирующими, поскольку при подключении насоса по схеме «левый желудочек–аорта» пульсация давления на входе насоса, развиваемого ЛЖ, модулирует выходной поток, делая его пульсирующим.

Второй недостаток также не является определяющим, особенно учитывая особенность расходно-напорной характеристики, которая, как указывалось в случае использования канального ЦН, может обеспечить стабилизацию артериального давления при изменении постнагрузки.

Таким образом, существенным остается *третий недостаток* РН, связанный с необходимостью использования подшипников и уплотнителей. Появление в последние годы РН с импеллером на магнитной подвеске [7] во многом решает эту проблему, однако значительно усложняется система управления, и остается проблема застойных зон в зоне магнитного подшипника.

При проектировании имплантируемого ЦН нами за основу была принята конструкция канального насоса, а для решения проблемы герметизации кровяной насосной камеры и снижения тепловых потерь в области вала уплотнения было принято решение использовать магнитно-жидкостное уплотнение (МЖУ), основываясь на уникальном опыте отечественных производителей магнитной жидкости (МЖ), тем более что физико-химические свойства отечественных МЖ обеспечивают срок ее работы в течение 1–3 лет без потери магнитных свойств. Проведенные в Центре по исследованию биоматериалов испытания фторорганической основы на биосовместимость показали хорошие результаты. В результате был разработан имплантируемый канальный ЦН с МЖУ [2].

Система ЦН канального типа состоит из экстракорпоральной системы управления и имплантируемой части: насоса объединенного с электродвигателем в одном корпусе (рис. 3).

Недостатком данного канального ЦН является необходимость использования наклонных оmyвающих отверстий, создающих вторичный поток в зоне

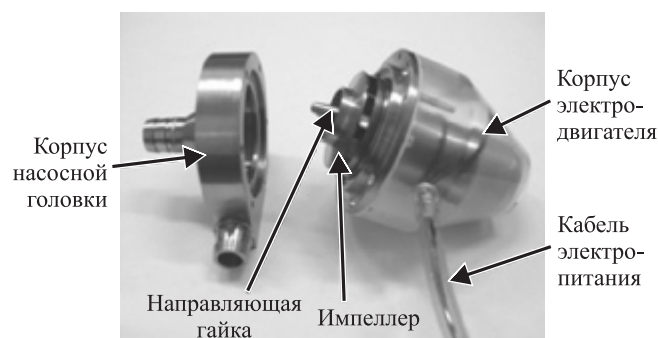


Рис. 3. Канальный центробежный насос. Макетный образец из титана

вокруг вала, но при этом, как показали предварительные исследования, при некоторых режимах создаются условия вымывания МЖ.

Поэтому была рассмотрена возможность создания насоса с импеллером с обращенными по отношению к входу насоса лопатками; предполагалось, что подобная конструкция должна обеспечить достаточный поток в наиболее критичной области насоса – с тыльной стороны вала приводного двигателя. Конструктивно ЦН с обратным импеллером, так же как и первый макетный образец канального насоса, был интегрирован с электродвигателем в одном корпусе. На покрывном диске импеллера с тыльной стороны расположены четыре изогнутые цилиндрические лопатки (рис. 4). Такой тип импеллера позволяет практически исключить застойную зону со стороны привода насоса, наиболее критичной области с точки зрения тромбообразования.

Кроме того, учитывая предыдущий опыт проектирования узла МЖУ для канального насоса, был увеличен диаметр вала двигателя (6 мм), что должно было способствовать более надежной работе МЖУ по удержанию магнитной жидкости в рабочем диапазоне перепадов давления на насосе. Внешний вид насоса в сборе и в разобранном виде показан на рис. 5.

Испытания насоса на гемолиз показали, что он в 1,5 раза меньше травмирует кровь, чем коммерческий насос ВР-80.

Как указывалось, любой РН имеет два основных компонента – вращающийся импеллер и систему подшипников. Именно система подшипников определяет ту или иную генерацию РН, представленную как в новых разработках, так и в уже выпускаемых коммерческих насосах. Это связано с тем, что конструкция подшипников во многом определяет ресурс работы насоса и его надежность, включая вероятность тромбообразования.

В соответствии с этим имеются три генерации подшипниковых систем, которые и определяют тип РН:

- 1) передача вращения через вал с уплотнением;
- 2) магнитный подшипник;
- 3) подшипник, погруженный в кровь.

Разработанные нами ЦН канального типа и ЦН с обратным импеллером можно отнести к *первой генерации*, поскольку вращение от двигателя к импеллеру передается через подшипниковый узел, который устанавливается в самом двигателе, а вал отделяется от кровяной камеры насоса через уплотнение или сальник. И, как указывалось, именно уплотнение является слабым местом в такой системе. Несмотря на применение новой технологии реализации уплотнителя с помощью МЖУ, мы столкнулись с проблемой надежного удержания МЖ в зазоре между валом двигателя и насосом, связанной, возможно, с технологическими трудностями обеспечения точности данного зазора и высокого класса

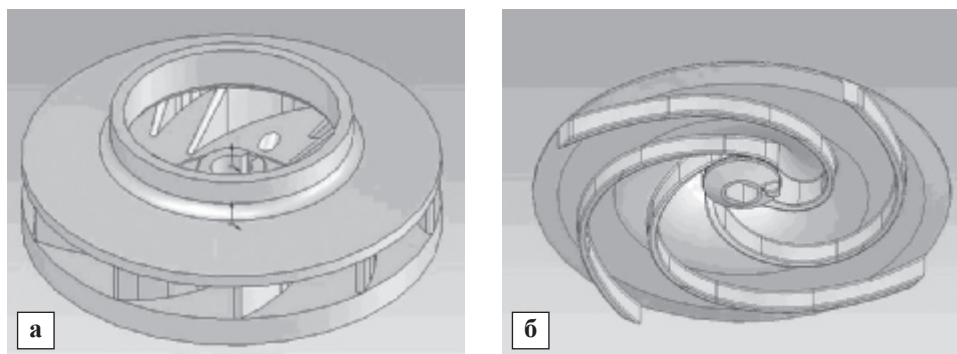


Рис. 4. Компьютерные модели канального ЦН (а) и ЦН с обратным импеллером (б)

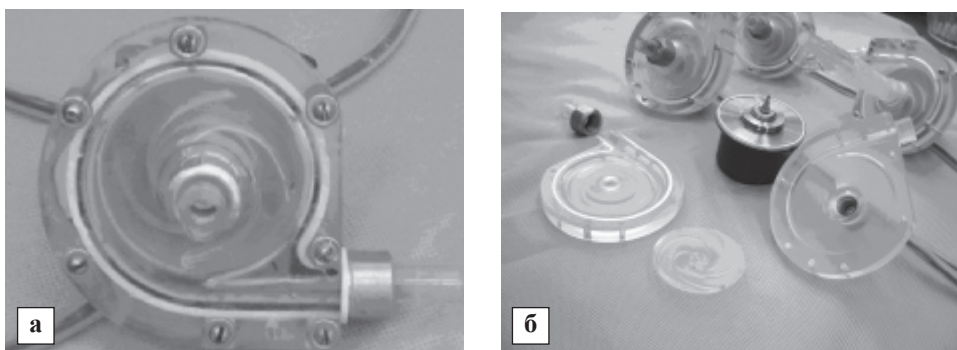


Рис. 5. ЦН с обратным импеллером в сборе (а) и разобранном виде (б)

обработки поверхностей данной пары. Кроме того, остается достаточно трудная задача формирования потока в зоне сопряжения двигатель–насос, обеспечивающая непрерывное омывание данной области. В некоторых коммерческих ЦН для увеличения срока службы уплотнения от нескольких недель до нескольких месяцев использовались системы подачи физраствора в эту зону для промывания от крови и уменьшения трения [13]. Соответственно, это требует создания экстракорпоральных промывочных систем, и такой насос может использоваться только в условиях клиники. Кроме того, подача извне жидкости в имплантированный насос является дополнительным путем проникновения инфекции.

Вторая генерация основана на том, что ротор насоса подвешен в магнитном поле [4]. С одной стороны, это кажется идеальным решением проблемы, так как в системе насоса отсутствуют какие-либо трущиеся поверхности. А следовательно, время работы такого насоса не ограничено. Однако данное решение проблемы сопряжено с увеличением веса и габаритов системы, и с некоторым дополнительным увеличением входной мощности. Кроме того, надежность насоса из-за повышения общей сложности системы управления снижается, а поломка магнитного подвеса может привести к фатальному результату. И кроме того, как указывалось, в таких насосах всегда присутствует плохо омываемая зона в области магнитной подвески.

Третья генерация основана на использовании подшипникового узла, погруженного в кровь. Здесь, так же как и в конструкции **второй генерации**, ротор двигателя совмещен с импеллером. С нашей точки зрения, данная конструкция такого подшипникового узла может быть достаточно упрощена, так как не требуется дополнительного контура промывания, а система управления таким насосом также относительно проста. Поэтому наряду с разработкой вышеуказанных имплантируемых ИЦН мы приступили к разработке имплантируемых осевых насосов (ИОН) третьей генерации.

В большинстве известных ИОН (Jarvik 2000, Heart Mate II и Micromed) [6, 8, 9] магнитный ротор двигателя совмещен с импеллером, а статор двигателя вмонтирован в корпус насоса. Наиболее близкой к нашей разработке конструкции ИОН является конструкция насоса Heart Mate II [8]. Основное отличие нашей конструкции состоит в изменении конструкции шнека и спрямляющего аппарата, рассчитанных предварительно на компьютерной модели насоса. Теоретический анализ показал, что при близких габаритных размерах разрабатываемый насос имеет лучшие расходно-напорные характеристики и меньшее потребление энергии.

Предварительные исследования основных насосных узлов на гидродинамическом стенде с ис-

пользованием внешнего привода показали, что конструкция импеллера и спрямляющего аппарата, оптимизированная с помощью компьютерной модели, обеспечивает необходимые расходно-напорные характеристики. Следующая задача состояла в том, чтобы скомпоновать систему «насос–двигатель» в виде единого насосного блока с интегрированным в него бесконтактным двигателем постоянного тока, которая должна была состоять из следующих компонентов:

- корпус насоса с входным и выходным патрубком;
- статорная обмотка бесконтактного двигателя постоянного тока;
- направляющий аппарат (он же передняя опора ротора насоса);
- шнек или импеллер с встроенным магнитным якорем двигателя;
- стационарный спрямляющий аппарат.

В основу проектирования опытного образца были заложены следующие конструктивные требования:

- вращающийся ротор должен быть закреплен в опорах скольжения (подшипники скольжения); это наиболее критический узел, поскольку конструкция подшипников во многом определяет ресурс работы насоса и его надежность, включая вероятность тромбообразования;
- для данного образца должен быть рассчитан и изготовлен собственный бесконтактный двигатель постоянного тока (в литературе, посвященной описанию конструкций ИОН насосов отсутствует описание двигателя постоянного тока во всех указанных системах). Особенностью таких двигателей является достаточно большой зазор между статором и ротором (3–3,5 мм), предназначенный для создания контура прокачки крови).

С учетом всех вышеперечисленных требований была разработана конструкция ИЦН (рис. 6), названная в честь В.И. Шумакова – ВИШ-насос.

При этом основные детали (шнек, спрямляющий аппарат, корпус) изготовлены из Ti-6 и CoCrMo. Одной из основных проблем, стоящей перед раз-



Рис. 6. Имплантируемый осевой ВИШ-насос. Макетный образец из титана

работчиками и конструкторами осевых насосов, является проблема создания опор ротора осевого насоса, которые должны обеспечивать срок службы насоса не менее 10 лет при средней скорости вращения ротора 8000 об./мин, что накладывает очень серьезные требования к их износостойкости. Все это помимо оптимизации конструкции узлов опоры требует тщательного подхода к выбору износостойких материалов. Задача усложняется ограниченным наличием инженерных материалов, допустимых к использованию в имплантируемых медицинских изделиях. Предварительный анализ научно-технических публикаций [14] показал перспективность использования в парах трения алмазоподобных покрытий (Diamond Like Coatings), поскольку эти покрытия обладают уникальной совокупностью физико-химических и механических свойств:

- сверхвысокая износостойкость;
- сверхвысокая твердость, сравнимая с твердостью алмаза;
- низкий коэффициент трения;
- химическая стойкость;
- прочное сцепление (высокая адгезия) с материалом основы;
- биосовместимость.

Помимо выбора оптимальной пары трения, важным в разработке осевого насоса является создание условий для улучшенного теплоотвода от узла опор как за счет гидродинамики, так и использования материалов с высокой теплопроводностью (CoCrMo). Конструкция опытного образца насоса проектировалась разборной, поскольку на первом этапе исследований работы насоса, как в условиях экстракорпорального подключения, так и при его имплантации, разборка насоса позволяет определить возможные места тромбоза и оценить степень износа опорного узла. Стендовые испытания опытных образцов проводились на стенде, позволяющем измерять расход жидкости Q (л/мин) при фиксированном перепаде давлений на входе и выходе насоса ΔP (мм рт. ст.) и разных скоростях вращения ротора (об./мин). При 7500 об./мин производительность насоса 5 л/мин при противодавлении 100 мм рт. ст.

Проведены предварительные сравнительные исследования ВИШ-насоса на гемолизном стенде. В качестве контрольного насоса использовался коммерческий ЦН ВР-50 (детский вариант ВР-80 с меньшим объемом заполнения), который принят в мировой практике в качестве эталона при исследовании гемолиза вновь разрабатываемых насосов. Испытания показали, что гемолиз крови, оцениваемый по нарастанию уровня свободного гемоглобина в замкнутом контуре, вызванный нашим насосом, совпадает по величине с гемолизом, вызванным ВР-50. В ближайшее время предстоит провести дополнительные исследования насоса на гемолиз и

начать программу испытаний насоса на животных. На первых этапах предполагается насос устанавливать экстракорпорально для получения возможности инспекции полостей насоса при кратковременной остановке насоса с последующей заменой на другой образец. В дальнейшем предполагается провести серию экспериментов по имплантации насоса на определенный период (от 2 недель до месяца). И на последнем этапе планируется длительная имплантация насоса на выживаемость. Эти эксперименты являются частью преклинической подготовки насоса.

Какие же дальнейшие пути создания нового ИОН?

- Одной из основных задач является совершенствование технологии изготовления наиболее сложных в изготовлении деталей (шнека, спрямляющего аппарата и узлов опоры), поскольку именно эти детали определяют себестоимость этого дорогостоящего изделия.
- Другая задача состоит в разработке энергоемкого носимого блока питания. Некоторый опыт имеется при проектировании блока питания пульсирующим электромеханическим насосом.
- В связи с тем что скорость ротора насоса не связана напрямую с его производительностью, необходимо было провести исследования для оценки возможности косвенного определения этого параметра и перепада давления по величине потребляемого тока и скорости вращения ротора. Некоторые исследования в этом направлении мы уже проводим.
- Следует отметить, что, согласно международной статистике [14], наиболее критичной областью с точки зрения вероятности тромбообразования в РН является входная канюля, что также требует проведения исследований по оптимизации потока на входе в насос.
- Еще одним из критичных узлов для имплантируемых насосов с точки зрения международной статистики является инфекция в зоне перкутанного кабеля, обеспечивающего питание и управление насосом [12]. Пожалуй, единственным решением данной проблемы является использование беспроводной передачи энергии внутрь тела с помощью трансформаторной связи. И здесь мы имеем определенные наработки, которые также нуждаются в дальнейшем развитии.

Хочется надеяться на поиск новых путей дальнейшей оптимизации ИРН в части повышения надежности, долговечности, снижения веса, габаритов, потребления энергии и стоимости изделия. Решение всех этих проблем позволит сделать имплантацию подобных насосов обычной рутинной операцией, доступной для широкого круга пациентов. История показывает, что после осторожного

отношения кардиохирургов к новым видам искусственной и вспомогательной перфузии в дальнейшем, по мере совершенствования этих методов и систем, они заняли достойное место для лечения тяжелых форм сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Иткин Г.П., Герасимук А.А., Матвеев Ю.Г., Романов О.В., Толтекин В.Е.* Центробежный насос для крови: перспективы развития и использования // Трансплантология и искусственные органы. 1995. № 2. С. 47–50.
2. *Коньшева Е.Г., Иткин Г.П., Дробышев А.А., Романов О.В.* Результаты исследования на гемолиз новых имплантируемых центробежных насосов // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2007. № 4. С. 41–46.
3. *Asai T., Watanabe K., Ito S., Nose Y. et al.* Real-time studies of the pivot bearings in the NEDO Gyro PI-710 centrifugal blood pump. *Artif Organs.* 2004. № 28 (10). P. 899–903.
4. *Chung M., Zhang N., Tansley G.D., Woodard J.C.* Impeller behavior and displacement of the ventrassist implantable rotary blood pump // *Artificial Organs.* 28 (3). P. 287–297.
5. *Ciardullo R.C., Schaff H.V., Flaherty J.T. et al.* Comparison of regional; myocardial blood flow and metabolism distal to a critical coronary stenosis in a fibrillating heart during alternative periods of pulsatile and nonpulsatile perfusion // *J. Thorac Cardiovasc.* 1978. Vol. 75. P. 371–375.
6. *DeBakey M.* Miniature Implantable Axial Flow Ventricular Assist Device // *Ann Thorac Surg.* 1999. Vol. 68. P. 637–640.
7. *Huber C., Tozzi P., Hurni M., von Segesser L.* No drive line, no seal, no bearing and no wear: magnetics for impeller suspension and flow assessment in a new VAD // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2004. № 3. P. 336–340.
8. *John R., Kamdar F., Liao K. et al.* Improved Survival and Decreasing Incidence of Adverse Events With the HeartMate II Left Ventricular Assist Device as Bridge-to-Transplant Therapy // *Ann Thorac Surg.* 2008. Vol. 86. P. 1227–1235.
9. *Kaplon R.J., Oz M.C., Kwiatkowski P.A. et al.* Miniature axial flow pump for ventricular assistance in children and small adult. // *J. of Thor and Cardiovasc Surgery.* 1996. Vol. 111. P. 13–18.
10. *Magovern G.J.Jr .* The biopump and postoperative circulatory support // *Ann Thorac. Surg.* 1993. № 55 (1). P. 245–249.
11. *Oku T., Harasaki H., Smith W., Nose Y.* Hemolysis. A comparative study of four nonpulsatile pumps // *J. Heart Lung. Transplant.* 2006. Vol. 25 (2). P. 181–186.
12. *Ootaki, Saeed Y., Ootaki D. et al.* Development of the DexAide Right Ventricular Assist Device Inflow Cannula // *ASAIO J.* 2008. Vol. 54 (1). P. 31–36.
13. *Savage E.B., Clark R.E., Griffin W.P. et al.* The AB-180 circulatory: summary of development and plans for phase I clinical trial // *Ann Thorac Surg.* 1999. Vol. 68 (2). P. 768–774.
14. *Sin D.C., Kei H.L., Miao X.* Surface coatings for ventricular assist devices // *Expert Rev Med Devices.* 2009. Vol. 6 (1). P. 51–60.
15. *Taenaka Y., Tatsumi E., Nakamura H. et al.* Physiologic reaction of awake animals to an immediate switch from pulsatile to nonpulsatile systemic circulation // *ASAIO J.* 1990. № 36. P. 541–544.
16. *Westaby S., Banning A.P., Saito S. et al.* Circulatory support for long term treatment of heart failure. Experience with an intraventricular continuous flow pump // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 2588–2591.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА НЕОАРТЕРИОГЕНЕЗА – ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА PLGF У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОГО СЕРДЦА

Шевченко О.П.¹, Орлова О.В.¹, Эль-Бустани С.², Казаков Э.Н.¹, Кормер А.Я.¹

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

² ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Москва

В последние годы активно изучается роль процессов неоангиогенеза при атеросклерозе и васкулопатии аллотрансплантата сердца. Плацентарный фактор роста (PLGF) – маркер неоангиогенеза – белок семейства эндотелиальных факторов роста (VEGF). Изучали связь уровня PLGF с развитием васкулопатии трансплантированного сердца и его значения для прогнозирования и оценки риска прогрессирования этой патологии. Обследовано 34 пациента до трансплантации сердца (ТС) и в различные сроки после нее ($42,5 \pm 8,5$ года, 29 мужчин и 5 женщин, 21 пациент с дилатационной кардиомиопатией, 13 – с ишемической болезнью сердца). Результаты исследования показали, что уровень PLGF у пациентов до ТС является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС. Выявление уровней PLGF > 12 пг/мл у реципиентов в первый год после ТС связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в более поздние сроки после ТС. Повышенный уровень PLGF (>12 пг/мл) у реципиентов с БКАПС в отдаленные сроки после ТС может служить индикатором риска прогрессирования васкулопатии, развития рестенозов после ангиопластики.

Ключевые слова: трансплантация сердца, васкулопатия трансплантированного сердца, плацентарный фактор роста

CLINICAL SIGNIFICATION OF MARKER OF NEOANGIOGENESIS PLACENTA GROWTH FACTOR PLGF IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

Shevchenko O.P., Orlova O.V., El-Boustani S.¹, Kazakov E.N., Kormer A.J.

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

² Russian Medical Academy Postgraduated Study, Moscow

In transplanted hearts, peri- and postoperative ischemic and alloimmune stimuli may be interpreted as inadequate tissue perfusion leading to activation of angiogenic signaling. Placenta growth factor (PLGF) is a marker of neoangiogenesis, belongs to vascular endothelial growth factors (VEGF) family. It has been shown that PLGF serum levels are elevated during acute rejection and decrease after immunosuppressive therapy in pediatric heart transplant recipients. The study was aimed to investigate clinical and prognostic significance of PLGF in heart transplant recipients. 34 patients (pts) ($42,5 \pm 8,5$ years, 29 men and 5 women, 21 patient with dilated cardiomyopathy, 13 – with ischemic heart disease) underwent heart transplantation (HTx) and were examined before and after HTx. Our results showed that pretransplant PLGF is a marker of posttransplant cardiovascular risk. Revealing PLGF plasma level in recipients during the first year after HTx also has prognostic value concerning development of cardiovascular complications. In the remote terms (1–16 years) after HTx PLGF plasma levels were significantly higher in recipients with TxCAD than in recipients without TxCAD. These findings confirm participation of PLGF in damage of the transplanted heart vessels.

Key words: heart transplantation, transplant coronary artery disease, placenta growth factor

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: Шевченко Ольга Павловна, д. м. н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

Тел. 8-963-644-9600, e-mail: transplant2009@mail.ru

В отдаленном периоде после трансплантации сердца (ТС) болезнь коронарных артерий пересаженного сердца (БКАПС) является одной из главных причин заболеваемости и смертности реципиентов. Коронарная болезнь пересаженного сердца, или васкулопатия трансплантата, развивается у 12,5% реципиентов через 3 года, у 15% – через 5 лет и у 42,8% – спустя 5 лет после трансплантации и является основной причиной смерти у 61,8% реципиентов сердца [1–3, 23].

Патогенез БКАПС сложен и недостаточно изучен. Ангиографические и гистопатологические признаки этого заболевания описаны достаточно подробно, однако отсутствие четких данных о патогенезе БКАПС не позволяет в настоящее время разработать принципы эффективной профилактики и терапии, предотвращающей или в значительной степени замедляющей развитие и прогрессирующие этой патологии.

Развитию патологических изменений в сосудах пересаженного сердца способствуют не только традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – такие как возраст реципиента и донора, артериальная гипертония, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, – но также частые и тяжелые эпизоды отторжения и цитомегаловирусная инфекция. Синергизм иммунных и неиммунных механизмов развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца доказан многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [1, 23].

В последние годы активно изучается роль процессов неоангиогенеза при атеросклерозе и васкулопатии аллотрансплантата сердца. Проблема неоангиогенеза привлекает к себе внимание по нескольким причинам. С одной стороны, имеется перспектива лечения больных атеросклерозом при помощи медикаментозных средств, способствующих неоангиогенезу и, соответственно, улучшающих кровоснабжение ишемизированного миокарда, с другой стороны, известно, что неоваскуляризация способствует нестабильности течения атеросклероза [15–18, 22, 25].

В настоящее время показано, что неоангиогенез (неоваскуляризация) в атеросклеротической бляшке коронарных артерий является ключевым фактором, способствующим прогрессированию атеросклеротической бляшки, приводящему к дестабилизации и увеличению риска ее повреждения за счет активации локального воспаления, привлечения активных клеток, разрушения межклеточного матрикса [10, 13, 25].

Один из маркеров неоангиогенеза, плацентарный фактор роста (PLGF) – представитель семейства эндотелиальных факторов роста (VEGF) – является сильным моноцитарным хемоаттрактантом и уча-

ствует в регуляции роста эндотелия сосудов. PLGF представляет собой гетеродимерный гликопротеид с молекулярной массой 50 кДа. Биологическая роль PLGF до конца не выяснена, однако считается, что основная роль PLGF заключается в участии в процессах репараций во взрослом организме, связанных с воздействием патологических факторов, и в частности при ишемии. Показано, что этот фактор инициирует воспалительный процесс в сосудистой стенке, который включает в себя привлечение из кровотока циркулирующих моноцитов и макрофагов в зону повреждения или в область атеросклеротической бляшки, а также усиление пролиферации гладкомышечных клеток и стимуляцию макрофагов к выбросу хемоаттрактантного макрофагального белка MCP-1 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) [8, 9, 14, 20, 24].

Клиническое значение PLGF у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) обусловлено тем, что в настоящее время этот маркер рассматривают как показатель нестабильного течения атеросклероза, кроме того, более высокие уровни PLGF в плазме крови больных ИБС связаны с неблагоприятным отдаленным прогнозом [4, 5, 12, 13, 21]. Вопрос о клиническом значении PLGF у реципиентов сердца и при БКАПС остается открытым. В настоящем исследовании изучали связь маркера неоангиогенеза – плацентарного фактора роста PLGF с развитием васкулопатии трансплантированного сердца и его значения для прогнозирования и оценки риска прогрессирования БКАПС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 34 пациента (107 образцов крови) до трансплантации и в различные сроки после нее в возрасте от 18 до 65 лет ($42,5 \pm 8,5$ лет), 29 мужчин и 5 женщин. У 21 реципиента причиной застойной сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA до ТС была дилатационная кардиомиопатия, у 13 пациентов – ишемическая болезнь сердца. Максимальная длительность наблюдения пациентов после ТС составила 9 лет. У 20 реципиентов была ангиографически подтвержденная болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, у 5 из этих реципиентов признаки БКАПС были выявлены в период наблюдения, в течение первых трех лет после ТС. У 14 реципиентов ангиографических признаков болезни коронарных артерий пересаженного сердца не было.

Все пациенты на момент обследования не имели признаков воспаления и/или инфекции. В исследование также не включались пациенты с наличием двух или более клинико-лабораторных признаков воспаления (повышенное, более 5 мг/л содержание СРБ, лейкоцитоз или палочкоядерный сдвиг лейко-

цитарной формулы, субфебрильная или фебрильная температура тела, наличие других клинических проявлений или позитивных данных бактериологического исследования).

Все пациенты с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния. Все реципиенты сердца получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую метилпреднизолон, циклоспорин А и селлсепт.

Забор крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, включающим термометрию, вирусологическое, бактериологическое, электро-, эхокардиографическое исследования, динамику изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, определение кислотно-щелочного равновесия. Всем реципиентам сердца проводили морфологическое (в лаборатории клинической патологии, заведующий – проф. И.М. Ильинский) и иммуногистохимическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, под руководством проф. Л.В. Белецкой) исследования эндомикардиального биоптата, измерения концентрации циклоспорина А и коронароангиографическое исследование (в отделении рентгенофункциональных методов исследования, заведующий – проф. В.В. Честухин).

Измерение концентрации PLGF осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «R and D SYSTEMS», США. Кроме того, у всех пациентов измеряли уровни в плазме крови С-реактивного белка, СРБ, hsСРБ – методом иммунотурбидиметрии с усилением латексом (Orion, Финляндия и Aptec Diagnostics nv, Бельгия), методом иммуноферментного анализа определяли концентрации неоптерина, НП (IBL, Германия), интерлейкина-6, ИЛ-6, растворимой формы лиганда CD40, sCD40L (Bender MedSystems, Австрия), гомоцистеина, ГЦ (Axis-Shield, Германия–Норвегия), IgG-антител к кардиолипину, АКЛ («Лаборатория диагностических систем», Россия), ассоциированного с беременностью протеина плазмы А, PAPP-A (Diagnostic Systems Laboratories INC, США).

Анализ данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ для научных расчетов SPSS 11.5 (LEAD Technologies Inc., США). Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца средний уровень PLGF составил $10,2 \pm 2,4$ пг/мл (от 7 до 15 пг/мл, $n = 33$). Через год после ТС средний уровень PAPP-A составил $12,0 \pm 2,2$ пг/мл (от 7 до 20 пг/мл, $n = 40$) и достоверно не отличался от такового до трансплантации. У реципиентов в отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС уровень PLGF составил $16,7 \pm 7,2$ пг/мл (от 9 до 32 пг/мл, $n = 34$) и был достоверно выше ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), чем у реципиентов в первый год после ТС и пациентов с СН (рис. 1).

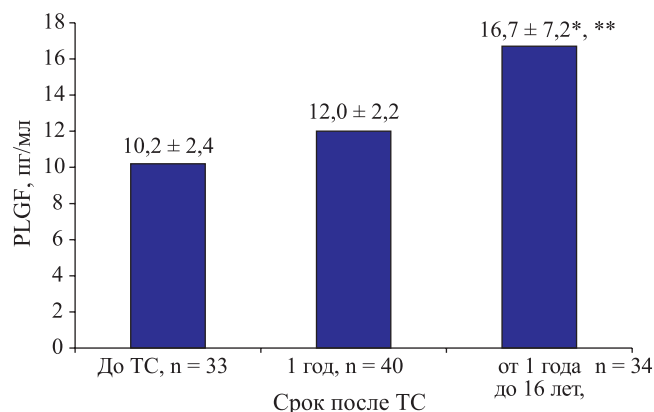


Рис. 1. Увеличение уровня PLGF у больных после трансплантации сердца. * – $p < 0,01$ в сравнении с пациентами до ТС, ** – $p < 0,05$ в сравнении с реципиентами в первый год после ТС

Уровни PLGF не были связаны с возрастом, полом, этиологией сердечной недостаточности (дилатационной кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца) до ТС, наличием артериальной гипертензии и уровнями в крови общего холестерина ($p = 0,32$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,53$), липопротеидов высокой плотности ($p = 0,48$), триглицеридов ($p = 0,34$).

Медиана распределения значений уровней PLGF, определенных у всех обследованных пациентов, соответствовала 12 пг/мл.

Для оценки связи уровней PLGF с прогнозом все пациенты были разделены на две подгруппы с уровнями этого маркера в плазме крови выше и ниже медианы распределения: ≥ 12 пг/мл и < 12 пг/мл соответственно.

Измерение уровня PLGF у пациентов с сердечной недостаточностью, ожидающих ТС, имело прогностическое значение в отношении раннего развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС, а именно – раннего, в течение первых трех лет после ТС, развития БКАПС, острого коронарного синдрома, летального исхода от сердечно-сосудистых причин, развития острого клеточного отторжения

трансплантата степени 3А, острого отторжения с нарушениями гемодинамики и тяжелого гуморального отторжения 3 балла.

Из 33 пациентов с застойной СН, обследованных до ТС, сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации возникли у 11 пациентов. У 8 из этих пациентов уровни PLGF до ТС были выше 12 пг/мл (средний уровень PLGF составил $13,2 \pm 2,8$ пг/мл). Среди 21 пациента без указанных осложнений после ТС уровень $PLGF \geq 12$ пг/мл был выявлен у 5 больных (средний уровень PLGF составил $9,7 \pm 2,8$ пг/мл).

На рис. 2 представлены кривые, отражающие кумулятивную долю пациентов без развившихся нежелательных событий после ТС в группах больных с уровнем $PLGF \geq 12$ пг/мл ($n = 14$) и с уровнем $PLGF < 12$ пг/мл ($n = 19$), определяемых до ТС. Только у трех (15,8%) пациентов с исходным уровнем $PLGF < 12$ пг/мл развились сердечно-сосудистые осложнения после ТС (максимальный срок наблюдения составил 96 месяцев). Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий в этой группе пациентов составила $21,7 \pm 9,5$ месяца. У пациентов с исходным уровнем $PLGF \geq 12$ пг/мл нежелательные события после ТС развились у 8 из 14 пациентов (57,1%), причем у пяти из них уже в течение первого года после ТС. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий составила $12,5 \pm 5,8$ месяца. Сравнительный анализ с использованием теста Каплана–Майера позволил выявить достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий (35,7 и 84,2% соответственно, $p < 0,05$).

Вычисляли относительный риск (RR) развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца у больных с застойной сердечной недостаточностью при исходно повышенных уровнях PLGF (≥ 12 пг/мл).

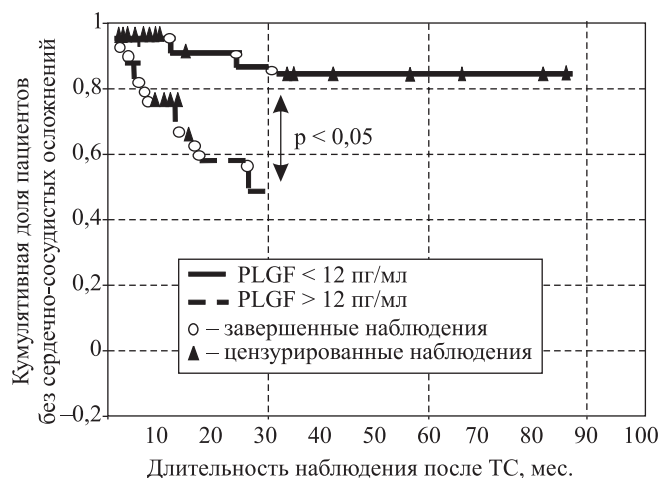


Рис. 2. Кумулятивная доля пациентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах с различным уровнем PLGF до ТС

Относительный риск развития БКАПС у пациентов с уровнями $PLGF \geq 12$ пг/мл составил 3,8. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,55–4,55.

Измерение уровня PLGF у реципиентов сердца в первый год после трансплантации также имело прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений в более поздние сроки.

Из 40 пациентов, обследованных в первый год после трансплантации (измерение уровня PLGF производили через 1–6 месяцев после ТС), в последующем сердечно-сосудистые осложнения (через 2–35 месяцев после ТС) возникли у 18 пациентов, и у 15 из них уровень PLGF до развития этих осложнений был выше 12 пг/мл (средний уровень PLGF составил $14,1 \pm 3,5$ пг/мл). Среди 22 пациентов без указанных осложнений уровень $PLGF > 12$ пг/мл был выявлен только у восьми больных (средний уровень PLGF составил $10,2 \pm 2,8$ пг/мл).

На рис. 3 представлены кривые, отражающие кумулятивную долю реципиентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах больных с уровнем $PLGF \geq 12$ пг/мл ($n = 23$) и с уровнем $PLGF < 12$ пг/мл ($n = 17$). Только у трех пациентов (17,6%) с уровнем $PLGF < 12$ пг/мл развились сердечно-сосудистые осложнения, в среднем через $23,8 \pm 11,1$ месяца, у остальных 14 пациентов в течение всего периода наблюдения (максимальный срок наблюдения 96 месяцев) не были выявлены конечные точки исследования. У 15 из 23 (65,2%) пациентов с уровнем $PLGF \geq 12$ пг/мл нежелательные события развились в сроки от 2 до 35 месяцев после ТС. Средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий составила $18,5 \pm 9,5$ месяца. Сравнительный анализ с использованием теста Каплана–Майера позволил выявить

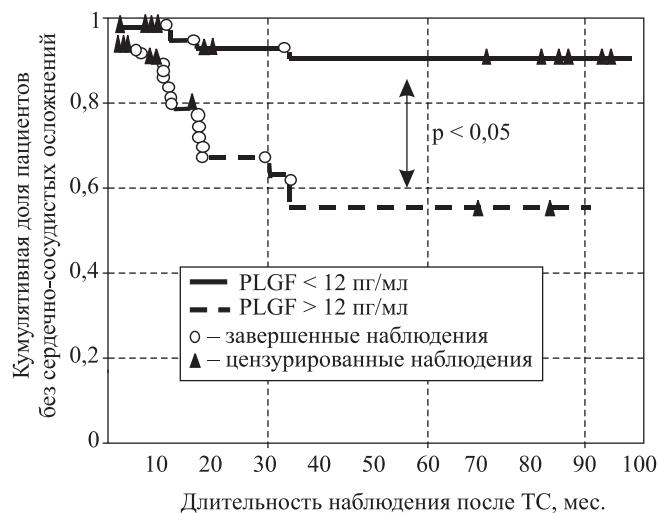


Рис. 3. Кумулятивная доля пациентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах с различным уровнем PLGF в первый год после ТС

достоверные различия в выживаемости без нежелательных событий (34,8 и 82,3% соответственно, $p < 0,05$). Относительный риск развития БКАПС у реципиентов с уровнями PLGF ≥ 12 пг/мл составил 3,5. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,5–4,55.

В отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС концентрация PLGF была достоверно выше у реципиентов с ангиографически подтвержденной БКАПС ($22,5 \pm 5,0$ пг/мл, от 9 до 32 пг/мл, $n = 20$), чем у реципиентов без БКАПС ($12,3 \pm 4,6$ пг/мл, от 9 до 17 пг/мл, $n = 14$, $p < 0,01$).

Наиболее высокие уровни PLGF были выявлены у 6 реципиентов с быстро прогрессирующей БКАПС. Так, один реципиент умер от острого инфаркта миокарда, пяти пациентам более 4–6 раз выполнялась ангиопластика коронарных артерий каждые 6–12 месяцев. Следует отметить, что у всех этих реципиентов васкулопатия трансплантата развивалась в течение первого года после ТС, уровни PLGF до трансплантации и на протяжении всего периода наблюдения после трансплантации сердца (в течение 1,5–9 лет) оставались выше 12 пг/мл (рис. 4).

При оценке диагностического значения PLGF при развитии болезни коронарных артерий пересаженного сердца за верхнюю границу принята медиана распределения уровня PLGF – 12 пг/мл. Диагностическая чувствительность PLGF у реципиентов с БКАПС составила 85%, т. е. у 85% реципиентов сердца с васкулопатией трансплантата уровень PLGF был выше 12 пг/мл. Диагностическая специфичность PLGF составила 80,5% – у 80,5% пациентов без БКАПС уровень PLGF не превышал 12 пг/мл. Диагностическая значимость положительных результатов составила 75,5%, т. е. в 75,5% образцов крови пациентов с БКАПС уровень PLGF превышал 12 пг/мл. Диагностическая значимость отрицательных результатов составила 87,5%, т. е. в 87,5% случаев уровни PLGF ниже 12 пг/мл были обнаружены у пациентов без БКАПС.

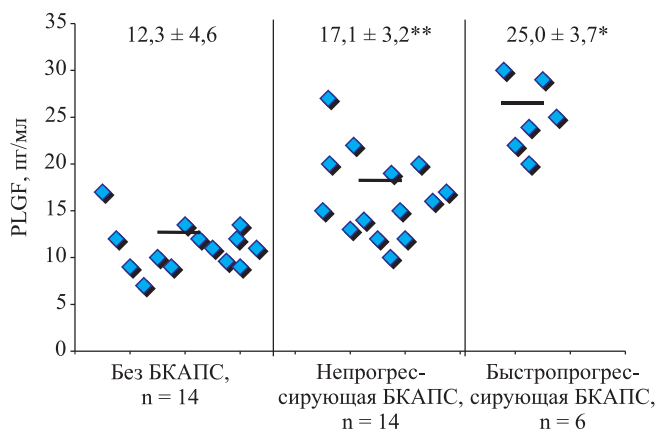


Рис. 4. Уровни PLGF у реципиентов в отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$ в сравнении с реципиентами без БКАПС

Исследовали связь уровня PLGF с другими лабораторными маркерами, потенциально значимыми в патогенезе БКАПС.

В таблице представлены корреляции уровня PLGF с концентрациями провоспалительных и проатерогенных маркеров у пациентов до трансплантации сердца, в первый год и отдаленные сроки после нее.

У пациентов в терминальной стадии сердечной недостаточности до трансплантации сердца не было выявлено связи уровня PLGF с концентрациями С-реактивного белка (СРБ), неоптерина (НП), интерлейкина-6 (ИЛ-6), гомоцистеина (ГЦ), антител к кардиолипину (АКЛ). Связь уровня PLGF с концентрациями ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) и растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L) носила характер тенденции.

В первый год после ТС уровень PLGF также не был связан с концентрациями СРБ, неоптерина и ИЛ-6. Однако выявлена достоверная корреляция средней силы уровня PLGF с концентрациями РАРР-А и sCD40L ($r = 0,45$, $p = 0,04$ и $r = 0,55$, $p = 0,045$) (рис. 5). Связь уровня PLGF с концентрациями гомоцистеина ($r = 0,29$, $p = 0,065$), антител к

Таблица

Связь уровня PLGF с концентрациями провоспалительных и проатерогенных маркеров у пациентов до трансплантации сердца

PLGF, пг/мл	до ТС		1-й год после ТС		1–16 лет после ТС	
	r	p	r	p	r	p
СРБ, мг/л	0,23	0,063	0,28	0,067	0,35	0,07
НП, нмоль/л	0,19	0,075	0,55	0,06	0,57	0,035
ИЛ-6, пг/мл	0,1	0,1	0,12	0,12	0,1	0,15
ГЦ, мкмоль/л	0,26	0,066	0,29	0,065	0,32	0,67
АКЛ, МЕ/мл	0,24	0,068	0,28	0,065	0,32	0,06
sCD40L, нг/мл	0,32	0,06	0,55	0,045	0,25	0,065
РАРР-А, мМЕ/мл	0,34	0,065	0,45	0,04	0,55	0,013

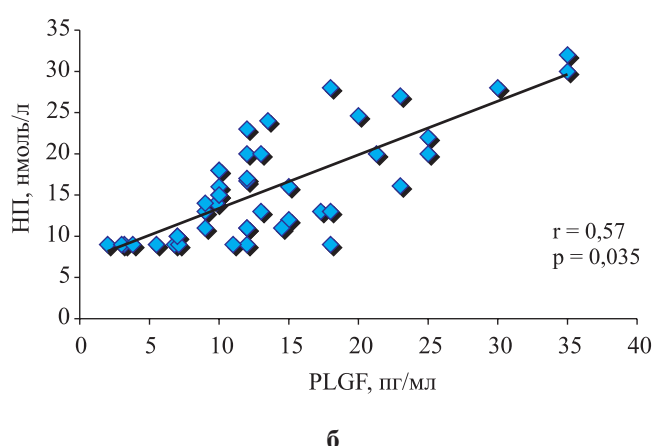
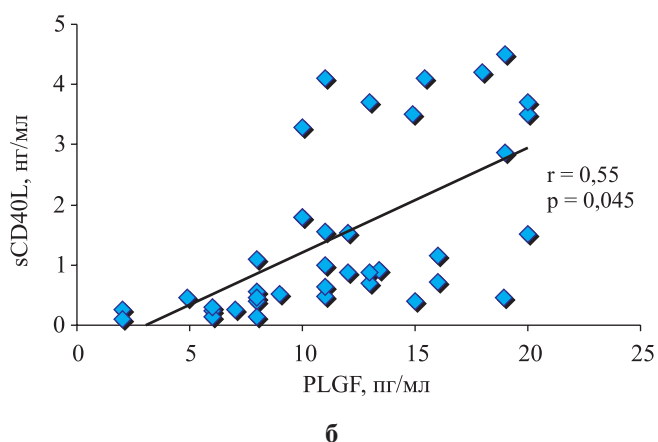
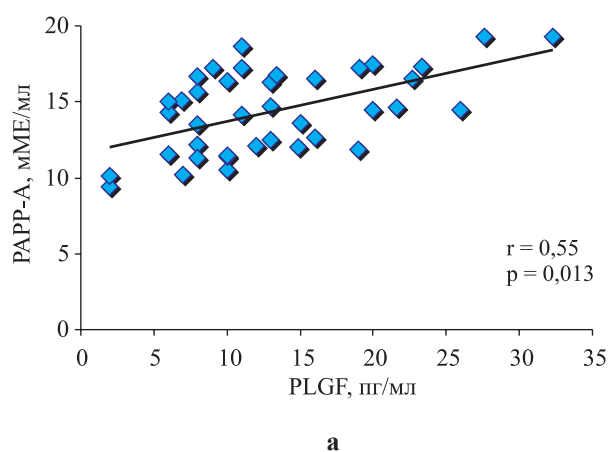
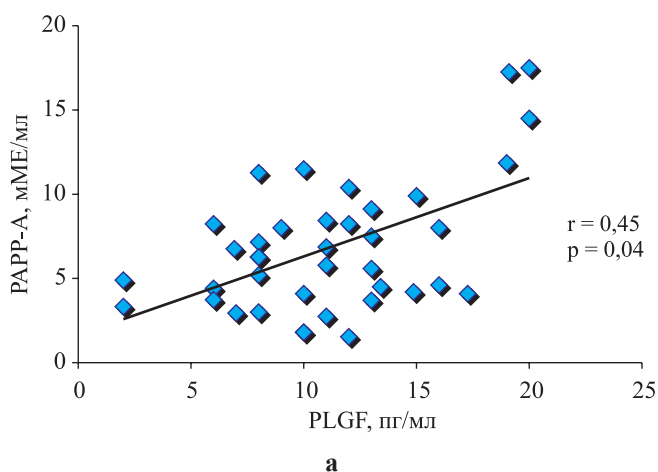


Рис. 5. Корреляция уровня PLGF с концентрациями PAPP-A (а) и sCD40L (б) у реципиентов в первый год после ТС

Рис. 6. Корреляция уровня PLGF с концентрацией PAPP-A (а) и неоптерина (б) у реципиентов в отдаленные (1–16 лет) сроки после ТС

кардиолипину ($r = 0,28$, $p = 0,065$) и неоптерина ($r = 0,57$, $p = 0,035$) носила характер тенденции.

Через 1–16 лет после ТС не было выявлено связи уровня PLGF с концентрациями СРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и sCD40L. Однако выявлена достоверная корреляция средней силы уровня PLGF с концентрациями PAPP-A ($r = 0,55$, $p = 0,013$) и неоптерина ($r = 0,57$, $p = 0,035$) (рис. 6). Связь уровня PLGF с концентрацией антител к кардиолипину ($r = 0,32$, $p = 0,06$) носила характер тенденции.

По результатам опубликованных ранее работ, уровень PLGF у больных ИБС в среднем составляет $14,3 \pm 8,5$ пг/мл, верхние границы I, II и III квартилей распределения составили 7,5, 8 и 20,5 пг/мл соответственно. Показано, что выявление высоких уровней PLGF в крови ($>7,5$ пг/мл) у больных ИБС является фактором риска неблагоприятного прогноза в отношении развития в ближайшие два года острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, летального исхода от сердечно-сосудистых причин [4, 5]. Нами получены аналогичные результаты: у всех обследованных пациентов с застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца средний уровень PLGF составил $10,2 \pm 2,4$ пг/мл,

медиана распределения соответствовала 12 пг/мл. Прогноз, характеризующийся выживаемостью без нежелательных событий (раннего, в течение первых трех лет после ТС, развития БКАПС, острого коронарного синдрома, развития острого клеточного отторжения трансплантата степени 3А, острого отторжения с нарушениями гемодинамики, тяжелого гуморального отторжения 3 балла, летального исхода от сердечно-сосудистых причин), у обследованных нами пациентов с уровнями PLGF < 12 пг/мл оказался достоверно лучше, чем у больных с уровнями в крови этого маркера ≥ 12 пг/мл.

Получены данные, что у больных острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда) концентрации PLGF была достоверно выше, чем у больных стабильной стенокардией напряжения и лиц без ИБС [4, 5, 12]. По результатам наших исследований уровень PLGF был достоверно выше у реципиентов с БКАПС, чем у реципиентов без таковой. Кроме того, наиболее высокие уровни PAPP-A были выявлены нами у реципиентов с развившейся в ранние сроки (до 3 лет) и быстро прогрессирующей БКАПС, требующей неоднократных повторных ангиопластик пораженных сосудов.

Ранее получены данные о том, что уровни PLGF у больных ИБС не зависят от возраста, пола, индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения. Однако уровень PLGF коррелировал с концентрацией гомоцистеина и неоптерина у больных ИБС [4, 5]. Нами также не было выявлено связи уровня PLGF с возрастом, полом, этиологией сердечной недостаточности (дилатационной кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца) до ТС, уровнями липидов в плазме крови, наличием артериальной гипертензии. Кроме того, уровни PLGF не коррелировали с концентрациями СРБ, неоптерина, ИЛ-6, гомоцистеина, антител к кардиолипину у пациентов до трансплантации сердца. Таким образом, PLGF является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС, не связанным с нарушениями липидного обмена и другими факторами сердечно-сосудистого риска (воспалением, гипергомоцистеинемией, повышенными уровнями аутоантител к кардиолипину), выявляемых до ТС.

Однако нами выявлена связь уровня PLGF у реципиентов в первый год после ТС с концентрациями маркера эндогенной деструкции тканей, ассоциированного с беременностью протеина плазмы А, PAPP-A и маркером активированных тромбоцитов, растворимой формы лиганда CD40. В отдаленные сроки после ТС выявлена достоверная корреляция средней силы уровня PLGF с концентрациями PAPP-A и неоптеринемией.

Неоптерин – D-эритро-(1', 2', 3'-тригидрокси-пропил)птеридин (НП) – продукт активированных макрофагов, которые вырабатывают его в ответ на стимуляцию интерфероном гамма. Выявление повышенных концентраций НП в биологических жидкостях свидетельствует об активации клеточного иммунитета [11]. Таким образом, обнаруженная нами связь уровня PLGF с НП может объясняться повышенной активностью макрофагов у лиц с более высокими уровнями PLGF. Показано, что PLGF оказывает прямое действие на моноциты/макрофаги, активируя их посредством рецепторов VEGFR-1, что приводит к активации моноцитарной/макрофагальной PI3 киназы и увеличению выброса провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ [20]. CD40L – один из провоспалительных цитокинов, выделяемых активированными тромбоцитами, однако источниками CD40L являются и другие клетки, в том числе и те, которые участвуют в атерогенезе, такие как Т- и В-лимфоциты, базофилы, эозинофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, натуральные киллеры, купферовские клетки, эпителиальные клетки, эндотелиоциты и др. sCD40L уникален тем, что среди множества

биологических факторов в сердечно-сосудистой патологии он может быть маркером как тромбоза, так и воспаления. Известно, что система CD40/CD40L также играет роль в регуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ [19]. Кроме того, ранее нами было показано, что CD40L и PAPP-A – цинк-содержащая матриксная металлопротеиназа – играют роль в развитии васкулопатии трансплантата, и выявление повышенных их уровней у пациентов до ТС связано с неблагоприятным отдаленным прогнозом после ТС в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 7].

Этими данными можно объяснить выявленную нами корреляцию уровня PLGF с концентрациями PAPP-A и sCD40L у реципиентов сердца.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующие заключения.

Уровни PLGF у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и реципиентов сердца не связаны с возрастом, полом, этиологией сердечной недостаточности (дилатационной кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца), наличием артериальной гипертензии и показателями липидного обмена. Не было выявлено связи уровня PLGF с концентрациями С-реактивного белка, неоптерина, интерлейкина-6, гомоцистеина, антител к кардиолипину у пациентов до трансплантации сердца.

Уровень PLGF у пациентов до ТС является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ТС, а именно – раннего, в течение первых трех лет после ТС, развития БКАПС, острого коронарного синдрома, острого клеточного отторжения степени 3А, тяжелого гуморального отторжения 3 балла, острого отторжения трансплантата с нарушениями гемодинамики.

Уровень PLGF увеличивается с течением времени после трансплантации сердца.

Выявление уровней PLGF ≥ 12 пг/мл у реципиентов в первый год после трансплантации сердца связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в более поздние сроки после ТС.

В отдаленные сроки (1–16 лет) после ТС уровень PLGF связан с развитием БКАПС: концентрация PLGF достоверно выше у реципиентов с ангиографически подтвержденной БКАПС, чем у реципиентов без БКАПС. Повышенный уровень PLGF (≥ 12 пг/мл) у реципиентов с БКАПС в отдаленные сроки после ТС может служить индикатором риска прогрессирования васкулопатии, развития рестенозов после проведения ангиопластики пораженных сосудов.

У реципиентов в первый год после ТС уровень PLGF связан с концентрацией маркера эндогенной деструкции тканей, ассоциированного с беременностью протеина плазмы А, и маркера активированных тромбоцитов, растворимой формы

лиганда CD40. В отдаленные сроки, через 1–16 лет после ТС, уровень PLGF связан с концентрациями RAPP-A-маркера эндогенной деструкции тканей и неоптерином – маркером активированных макрофагов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / Под ред. академика В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 160 с.
2. Казаков Э.Н., Хубутия М.Ш., Кормер А.Я. Причины, ограничивающие длительное выживание пациентов с пересаженным сердцем // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2001. № 3–4. С. 29–32.
3. Трансплантация сердца / Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 400 с.
4. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Орлова О.В., Туликов М.В. Неoангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PLGF у больных ИБС // Кардиология. 2006. № 11. С. 9–145.
5. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Эль-Бустани С., Князев А.Н. Маркер неоартериогенеза PLGF коррелирует с толщиной комплекса интима–медиа общей сонной артерии и отдаленным прогнозом у больных ИБС // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 6 (5). С. 340–341.
6. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А) при васкулопатии трансплантированного сердца // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2008. № 5. С. 23–28.
7. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник трансплантол. и искусственных органов. 2009. № 1. С. 40–45.
8. Apple F.S., Wu A.H., Mair J. et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome // Clinical Chemistry. 2005. Vol. 51. P. 810–824.
9. Bjorndahl M., Cao R., Eriksson A., Cao Y. Blockage of VEGF-Induced Angiogenesis by Preventing VEGF Secretion // Circ Res. 2004. Vol. 94. P. 1443–1450.
10. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // Nat. Med. 2001. Vol. 7. P. 425–429.
11. Fuchs D., Gruber A., Murr C. et al. Use of neopterin for the monitoring of cell-mediated immune response *in vivo* // Faist E., Bauer A.E., Schildberg F.W. (Eds.) The immune consequences of trauma, shock and sepsis. Mechanisms and therapeutic approaches. Lengerich, Pabst Science Publishers. 1996. Vol. 2.1. P. 144–150.
12. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S. et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. JAMA. 2004. Vol. 291. P. 435–441.
13. Khurana R., Simons M., Martin J.F., Zachary I.C. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 1813–1824.
14. Khurana R., Moons L., Shafi S. et al. Placental growth factor (PLGF) promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 2828–2836.
15. Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PLGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 // Nat. Med. 2002. Vol. 8. P. 831–840.
16. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 2032–2038.
17. Moulton K.S., Heller E., Konerding M.A. et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice // Circulation. 1999. Vol. 99. P. 1726–1732.
18. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2003. Vol. 100. P. 4736–4741.
19. Pontrelli P., Ursi M., Ranieri E. et al. CD40L proinflammatory and profibrotic effects on proximal tubular epithelial cells: role of NF- κ B and Lyn // JASN. 2006. Vol. 17. P. 627–636.
20. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor // Blood. 2003. Vol. 102. P. 1515.
21. Shevchenko O.P., Shevchenko A.O., Orlova O.V. et al. Circulating Placenta Growth Factor Predicts Event-Free Survival in Coronary Artery Disease Patients // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26. P. 53–57.
22. Simons M. Angiogenesis: Where Do We Stand Now? // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 1556–1566.
23. Taylor D.O., Yowell R.L., Kfoury A.G. et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunopathologic pattern of vascular rejection // J. Heart Lung. Transp. 2000. Vol. 70. P. 518.
24. Tjwa M., Luttun A., Autiero M., Carmeliet P. VEGF and PLGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis // Cell Tissue Res. 2003. Vol. 314. P. 5–14.
25. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al. Atherosclerotic Plaque Progression and Vulnerability to Rupture: Angiogenesis as a Source of Intraplaque Hemorrhage // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 2054–2061.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОРОКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА. РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ

Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г., Белокуров Д.А., Акопов Г.А.

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

Больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТСХПН), леченной хроническим гемодиализом, составляют тяжелую группу пациентов, у которых операция протезирования клапанов сердца представляет самостоятельную проблему. Представлен анализ опыта выполнения 28 операций протезирования клапанов сердца у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН с привлечением данных международных исследований. Изолированное одноклапанное (митральное или аортальное) протезирование выполнено в 22 случаях, в том числе одно репротезирование митрального клапана; в 4 случаях – двухклапанное протезирование, в том числе в сочетании с АКШ в 1 наблюдении, и в 2 случаях – протезирование восходящего отдела аорты и аортального клапана. На госпитальном этапе умерли 2 (7,4%) больных. В отдаленном периоде от клапанозависимых осложнений умер 1 (3,7%) пациент, и 4 (14,8%) – от некардиальных причин. В 6 наблюдениях вскоре после операции выполнена трансплантация почки с хорошей функцией трансплантата, и в 4 случаях трансплантация почки предшествовала операции на сердце.

Ключевые слова: протезирование клапанов сердца, хроническая почечная недостаточность, трансплантация почки

SURGICAL TREATMENT OF VALVULAR DISEASE IN PATIENTS WITH END STAGE CHRONIC RENAL FAILURE AND RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. DEVELOPMENT OF AN OPERATION PROTOCOL AND POSTOPERATIVE CARE

Semenovsky M.L., Moysyuk Y.G., Belokourov D.A., Akopov G.A.

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

Patients with terminal stage of chronic renal failure (CRF), treated by chronic hemodialysis, constitute severe group of patients whose cardiac valve replacement represents a separate problem. This article focuses on analysis of experience of 28 operations of cardiac valves replacement at the patients, suffering terminal stage of CRF taking into account international studies data. Isolated one valvular (mitral or aortic) replacement was performed in 22 cases, including one repeated mitral valve replacement; in 4 cases – two valvular replacement, including in a combination with coronary artery bypass grafting in 1 case, and in 2 cases replacement of the ascending aorta and aortic valve. At the hospital 2 patients (7,4%) died. In the remote period from the valve dependent complications 1 (3,7%) patient died, and 4 (14,8%) – from the non cardiac reasons. In 6 cases soon after operation kidney transplantation with good function of a transplant was performed, and in 4 cases transplantation of a kidney preceded heart operation.

Key words: cardiac valves replacement, chronic renal failure, kidney transplantation

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: Акопов Григорий Александрович, к. м. н., ст. науч. сотр. отделения реконструктивной хирургии приобретенных заболеваний сердца. Тел. 8-926-277-1049, e-mail: akopov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Больные с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТСХПН), хроническим гемодиализом составляют тяжелую группу пациентов, у которых операция протезирования клапанов сердца представляет самостоятельную проблему. За рубежом накоплен значительный опыт проведения подобных операций. По-видимому, в России единственным центром, где проводятся подобные операции, является ФГУ «ФНЦТиЮ им. академика В.И. Шумакова». Анализ этого опыта представлен в настоящем сообщении.

КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ

С июня 1993-го по июнь 2009 г. выполнено 28 операций протезирования клапанов сердца у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН. 56% составили мужчины и 44% – женщины. Основной причиной клапанной патологии являлся инфекционный эндокардит (ИЭ) – 22 наблюдения, в том числе тромбэндокардит протеза митрального клапана (МК) в 1 случае; в 2 случаях порок сердца был обусловлен расслаивающей аневризмой аорты, в том числе в 1 случае с расслоением I типа (по De Bakey). Кроме того, в 2 случаях причиной операции являлся ревматизм, в 1 случае – первичная дегенерация клапана и в 1 – кальцинированный порок сердца.

Характер операций: в 22 наблюдениях выполнено изолированное одноклапанное (митральное или аортальное) протезирование, в том числе 1 репротезирование митрального клапана; в 4 случаях – двухклапанное протезирование, в том числе в сочетании с АКШ в 1 наблюдении; и в 2 случаях – протезирование восходящего отдела аорты и аортального клапана.

Результаты: на госпитальном этапе умерли 2 (7,4%) больных вследствие развития полиорганной недостаточности, причем в 1 наблюдении – после операции репротезирования митрального клапана на фоне тромбэндокардита протеза. В отдаленном периоде от клапанзависимых осложнений умер 1 (3,7%) пациент, и 4 (14,8%) – от некардиальных причин. В 6 наблюдениях вскоре после операции выполнена трансплантация почки с хорошей функцией трансплантата, и в 4 случаях трансплантация почки предшествовала операции на сердце.

Вопросы, связанные с проблемой сердечной хирургии диализных больных, мы представляем в обсуждении с привлечением анализа международного опыта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Число больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТСХПН) не-

уклонно растет во всем мире. По данным Ежегодного доклада почечной системы данных США от 2000 года, выявлено линейное увеличение случаев развития ТСХПН с предполагаемым увеличением числа случаев к концу года свыше 170 000 и свыше 660 000 случаев к 2010 году. Сопутствующим обстоятельством роста числа случаев ТСХПН является снижение смертности в популяции диализных больных [7]. Эта динамика обусловлена повышением продолжительности жизни данной популяции пациентов в связи с совершенствованием методик проведения заместительной почечной терапии, включающей в себя динамическое моделирование «дозы» диализа, улучшение мониторинга анемии с общепринятым использованием эритропоэтина и парентеральным введением препаратов железа, а также совершенствованием методик доступа для диализа и использованием биосовместимых мембран диализатора. Несмотря на все усовершенствования в лечении диализных пациентов, заболеваемость и смертность остаются неоправданно высокими. Пятилетняя выживаемость у пациентов, начавших проведение гемодиализа в возрасте 64 лет, хуже, чем у больных раком груди, толстого кишечника и простаты [8].

Заболевания сердечно-сосудистой системы – наиболее частая причина развития осложнений и смертности у диализных пациентов, которая составляет от 36 до 50% всех смертей [8, 9]. Даже после распределения с учетом возраста, пола, расовой принадлежности и наличия сахарного диабета смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается в 10–20 раз выше в сравнении с общей популяцией больных [10].

Протезирование клапанов сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе (ПГ), несмотря на немалый срок с момента первых сообщений о таких операциях (1968 год) [6, 14], остается нерешенной, но практически важной проблемой. Более того, как правило, многие кардиохирурги считают, что наличие такой взаимно отягощающей патологии является противопоказанием для операции, даже при наличии диализной базы. Естественно, что пациенты данной группы составляют очень тяжелую категорию пациентов с явлениями хронической интоксикации и анемии, злокачественным течением артериальной гипертензии у большинства больных, высоким риском развития инфекционных осложнений, в частности «диализного» эндокардита, и острой сердечной недостаточностью в связи с развившимся пороком. Ввиду специфики заболевания ХПН и зависимости в связи с этим от процедуры гемодиализа, наиболее часто у этой категории тяжелых больных возникают острые ситуации, обусловленные развитием инфекционно-

го эндокардита (ИЭ), которые в прогностическом плане являются наиболее сложными [7]. Тем более не является исключением развитие даже острой расщепляющей аневризмы аорты на фоне гемодиализа [1–3]. В связи с наличием сочетанной взаимно отягощающей патологии у данной категории больных и в соответствии с функциональными и витальными показаниями операции на сердце у больных с терминальной стадией ХПН, оказываются необходимы для улучшения качества жизни и долгосрочного прогноза. При этом выбор типа протеза при коррекции порока остается предметом дискуссии, с одной стороны – кальцификация биопротеза, с другой стороны – высокий риск развития кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянты на фоне хронического гемодиализа.

В настоящее время при анализе проблемы можно сослаться на ограниченный круг работ, авторы которых имеют небольшой клинический опыт [13, 15].

ЭТИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Патогенез хронической почечной недостаточности приводит к изменениям в метаболизме электролитов, включая фосфор и кальций. Патология кальциево-фосфорного обмена в сочетании с артериальной гипертензией является причиной ускорения кальцификации клапанов сердца. При этом кальцификация как митрального, так и аортального клапанов может приводить к значительному клапанному стенозу с выраженными нарушениями гемодинамики, сопровождающимися резким ухудшением качества жизни диализных больных [16, 17].

Инфекционный эндокардит, пожалуй, наиболее серьезная проблема у больных с ТСХПН на ПГ, являющийся основным показанием для операции на сердце, что значительно выше в сравнении с популяцией больных без ХПН [1–3, 6]. Возросшее число случаев инфекционного эндокардита в настоящее время связано с необходимостью чрескожного доступа при подключении к аппарату гемодиализа. При проведении процедур ПГ, на фоне постоянных чрескожных инвазий при подключении аппарата к артерио-венозным шунтам, существует опасность развития транзиторных бактеримий с последующим формированием вегетаций уже на кальцинированных и уремиически измененных створках клапанов, с разрушением последних и развитием порока сердца. Пациенты на хроническом гемодиализе с бактериальным эндокардитом составляют наиболее тяжелую группу по целому ряду причин: во-первых, септическое состояние значительно отягощает общий статус пациентов; во-вторых, сердечная недостаточность вследствие нарушения гемодинамики, как правило, возникает остро и быс-

тро прогрессирует; в-третьих, необходимость продолжения иммуносупрессивной терапии при наличии почечного трансплантата может затруднять борьбу с инфекцией даже после успешной санации основного очага септического процесса; наконец, в-четвертых, необходимость длительного использования антибиотиков на фоне продолжающегося ГД предъявляет особые требования к подбору доз и схем антибактериальной терапии. Эти факторы – измененный кальциево-фосфорный обмен, артериальная гипертензия, возрастание нагрузки на створки клапанов и возможность транзиторной бактериемии объясняют взаимосвязь между длительностью нахождения на диализе и развитием поражения клапанов сердца с формированием порока у пациентов с ТСХПН на ПГ.

ВЫБОР ПРОТЕЗА КЛАПАНА: МЕХАНИЧЕСКИЙ ПРОТИВ БИОЛОГИЧЕСКОГО

Для пациентов, требующих замены клапана, выбор типа протеза клапана остается предметом дискуссий. В течение длительного времени считается, что биологические протезы клапанов подвержены ускоренной кальцификации с последующей дисфункцией протезов, требующей повторной операции. Это суждение базируется на нескольких докладах конца 1970-х годов, посвященных кальцификации свиных биопротезов, имплантированных четырем диализным пациентам [18, 19]. Впоследствии механический протез клапана становится протезом выбора многих кардиохирургов [12, 13]. Однако в настоящее время, с учетом постоянно растущего, хотя пока еще и ограниченного опыта, это мнение пересматривается.

С накоплением клинического опыта и пониманием процесса развития пороков сердца у пациентов с ХПН стало очевидно, что 5-летняя выживаемость данной категории больных часто ограничена [1–3, 7, 8]. Тремя наиболее частыми причинами смерти у этих пациентов являются атеросклеротическое поражение коронарных артерий, сепсис и кровотечения. В обзоре пациентов с ТСХПН на ПГ в рамках программы бесплатной медицинской помощи престарелым «Medicare», проведенном в Соединенных Штатах с 1982-го по 1987 год, Вугпе отмечает только 52%-ную выживаемость в течение 3 лет и 33%-ную выживаемость в течение 5 лет среди пациентов 55–65 лет [11]. Основанная на такой низкой всеобщей выживаемости, проблема выбора протеза клапана постепенно переоценивалась. Если многие пациенты не выживали в течение 5 лет, действительно ли необходимо имплантировать механический протез клапана, разработанный для более длительного функционирования и требующий постоянного приема варфарина на фоне хро-

нического гемодиализа? Соответственно, многие центры публикуют доклады, сравнивающие преимущественно всеобщую выживаемость пациентов с ТСХПН на ПГ, получивших механические и биологические протезы клапанов [15, 20]. Общим заключением всех этих публикаций являлось то, что механический протез клапана не дает лучшей выживаемости, и более того, он дает значительное число осложнений, связанных с приемом антикоагулянтов. И хотя каждое по отдельности из этих сообщений представляет собой пока еще относительно небольшой опыт, все они сошлись во мнении, что биологический протез не противопоказан пациентам с ТСХПН на ПГ, требующим коррекции порока сердца. Charles A. Herzog и коллеги провели ретроспективный обзор базы данных почечных больных Соединенных Штатов «U.S. Renal Data System», в котором настаивали на пересмотре текущих рекомендаций, отдающих предпочтение механическим протезам клапанов, в сравнении с биопротезами, у пациентов с ТСХПН на ПГ [21]. В этом докладе оценивались данные 5858 диализных пациентов, получивших как механические, так и биологические протезы клапанов. Как и ожидалось, большинство пациентов получили механические протезы и только 881 пациент – биологические. В результате этого исследования был сделан вывод об отсутствии различий выживаемости после протезирования клапанов сердца с использованием как механических, так и биопротезов. Charles A. Herzog и коллеги пошли дальше и рекомендовали изменить текущее практическое руководство. В 2004 году Canadian Cardiovascular Society Consensus on Surgical Management of Valvular Heart Disease рекомендовало биопротезы для протезирования клапанов сердца у данной категории больных [22]. И только недавно руководство АСС/АНА было изменено с учетом последних клинических наблюдений и данных, подтверждающих, что биопротезы могут быть предпочтительнее для пациентов с ТСХПН на ПГ [23].

Казалось, что споры относительно предпочтения механического или биологического протеза клапана прекращены. Однако существуют еще некоторые противоречивые сообщения и сам факт того, что большинство публикуемых сообщений фактически ограничены относительно небольшим числом пациентов, оценка которых проводилась преимущественно на госпитальном этапе. Например, в наблюдении Jamieson's фактическая статистически значимая выживаемость в течение 5 лет показывает превосходство механических протезов, тем не менее в заключении отражено, что возможность имплантации биопротеза должна быть рассмотрена у этих пациентов [20]. Кроме того, опыт клиник Японии отличается от опыта Соединенных Штатов. Несмотря на различия в этой группе пациентов, Held

и соавторы после сравнительного анализа с учетом возраста и наличия диабета обнаружили, что относительный риск смертности у пациентов с ТСХПН на ПГ в Соединенных Штатах на 15% выше, чем в Европе, и на 33% выше, чем в Японии [24]. Отсюда можно сделать вывод, что в Европе и Японии многие пациенты с ТСХПН на ПГ могут «пережить» биологический клапан. Таким образом, остаются некоторые вопросы относительно общих рекомендаций по биологическим клапанам, как клапанам выбора у пациентов с пороками сердца с ТСХПН на ПГ. Тактика при выборе типа протеза у этой необычной категории больных с частым сочетанием хронического ГД и ИЭ, по-видимому, должна быть гибкой. В тех ситуациях, когда операция выполняется на фоне активного инфекционного процесса, возможно, с разрушением фиброзного кольца клапана, более предпочтительным является применение биопротезов с диэпоксидной обработкой [4, 5], что помимо защиты от ускоренной кальцификации обеспечивает дополнительную защиту от инфекции [5, 6]. В тех же случаях, когда операция выполняется в «холодном» периоде, методом выбора может быть применение механических протезов, но с обязательным строгим контролем за качеством антикоагулянтной терапии и возможным уменьшением дозы антикоагулянтных препаратов. Некоторые авторы считают, что должен иметь место более индивидуализированный подход к выбору между биологическим и механическим протезом клапана, базирующийся на сопутствующих каждой методике факторах риска и индивидуальной для каждого пациента долгосрочной выживаемости [25], с учетом наличия или отсутствия у пациента почечного трансплантата и возможностью проведения следующего этапа лечения – трансплантации почки [1–3].

ИСКУССТВЕННОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ: МЕТОДЫ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Комплекс гемодинамических и физиологических сдвигов, развивающихся у пациентов за время проведения искусственного кровообращения (ИК), осложняется наличием хронической почечной недостаточности (ХПН). «Эти пациенты представляют экстраординарную проблему не только с позиции терапии и хирургии, но и со стороны философии», – сказал Dr Allan Lansing в 1968 году. Пациент с ХПН таит в себе множество медицинских проблем, включающих хроническую анемию, отек ткани легких, электролитный дисбаланс, смещение рН и гипопропротеинемия. Эти взаимосвязанные отклонения развиваются при запущенном патологическом процессе в почках с исходом в ХПН. Поэтому тщательная предоперационная подготовка этой группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой

системы (ЗССС) прямо влияет на успешность исхода операции. И только тесное сотрудничество между хирургом, перфузиологом и анестезиологом даст наилучший результат.

Предоперационная оценка. Предоперационный период начинается с оценки состояния пациента. Помимо наличия ТСХПН исследования демонстрируют такие факторы риска, как возраст, курение, диабет и фракция изгнания левого желудочка, являющиеся независимыми предикторами поздней смертности в этой группе пациентов [26].

Волемический статус. Пациенты с ТСХПН, планирующие на проведение сердечной хирургии, в операционную подаются в состоянии, максимально приближенном к гиповолемии, достигнутым проведением последнего сеанса планового гемодиализа в последние сутки перед операцией. Иногда адекватный предоперационный диализ провести невозможно вследствие развития стенокардии при атеросклерозе коронарных артерий или гипотонии при поражении клапанов сердца. В экстренных случаях, при отрицательной динамике состояния и невозможности проведения плановой процедуры гемодиализа на предоперационном этапе, необходимо определить текущий волемический статус. Такая предоперационная информация, как количество выпитого и выделенного за последние 24 часа, давление в ПП и ЛА, полученное при постановке катетера Сван-Ганса, является важной для интраоперационного ведения пациента. В дополнение оценка кожных покровов, наличие или отсутствие отеков подкожного слоя конечностей также поможет при определении волемического статуса пациента. Еще одной общей особенностью пациентов с ТСХПН является состояние хронической анемии. При этом в связи с включением компенсаторных механизмов, связанных с хронической анемией, не все пациенты клинически декомпенсированы [13, 27], в связи с чем ориентируются на данные лабораторных исследований, поддерживая уровень гемоглобина в пределах 70–80 г/л. При таких цифрах гемоглобина достигается достаточный транспорт кислорода и перфузия на клеточном уровне.

Электролитный статус. Изменения уровня калия в сторону гипер- или гипокалиемии провоцируют развитие сердечных аритмий и могут быть фатальными. По этой причине должна проводиться тщательная оценка уровня электролитов. Эта оценка должна также включать измерение уровня натрия и ионизированного кальция. Не редкость для пациентов с ТСХПН и нарушение кислотно-основного равновесия. Информация, полученная при этих анализах, является необходимой при проведении защиты миокарда, предотвращения электролитного дисбаланса и стабилизации кислотно-

основного статуса в раннем послеоперационном периоде. Для пациентов с ХПН с сохраненным мочеиспусканием стимуляция диуреза не позволит решить проблемы, связанные с жидкостной нагрузкой и электролитным дисбалансом. Вопросы относительно сохранности функции почек включают уровень мочевины и креатинина крови, так же как гемоглобин и гематокрит, и являются ключевыми при решении вопроса о необходимости проведения интраоперационного гемодиализа или ультрафильтрации. Тщательная предоперационная оценка и подготовка пациентов с ТСХПН являются залогом успешного интраоперационного течения с возможностью избежать послеоперационных осложнений, связанных с волемической перегрузкой и электролитным дисбалансом.

Интраоперационное ведение. Полностью выполненный комплекс интраоперационных терапевтических мероприятий существенно влияет на послеоперационное течение и благоприятный исход болезни пациентов с ТСХПН.

Коррекция волемической нагрузки. Целью коррекции волемической нагрузки во время проведения ИК является сохранение нормоволемии с оптимизацией осмотического и онкотического давления в сосудистом русле. Условия, оказывающие влияние на коррекцию волемического статуса, включают: первичный выбор раствора, тип используемого контура ИК (открытый или закрытый), ЦВД, тип и объем кардиоплегического раствора и предоперационный гематокрит. В большинстве случаев контур аппарата ИК заполняется одним кристаллоидным раствором. Важным для пациента при проведении ИК является поддержание адекватной гемодиллюции. Однако если тот минимальный объем кристаллоидных растворов во время ИК является избыточным, интраоперационно производится ультрафильтрация или гемодиализ.

Коррекция электролитного баланса. Цель коррекции электролитного баланса состоит в поддержании нормального уровня электролитов, при этом калий заслуживает наибольшего внимания. Развитие угрожающих жизни аритмий прямым образом связано с гипер- или гипокалиемией. Гиперкалиемия во время предоперационного периода имеет множество причин, среди которых можно выделить следующие: снижение или отсутствие экскреции калия почками, тип кристаллоидного раствора, используемого для заполнения контура ИК, гемолиз эритроцитов и травма с большим объемом кровопотери, гемотрансфузии компонентов крови, препараты и коррекция кислотно-основного статуса. Коррекция уровня калия включает в себя две отдельные фазы: 1) минимизация поступления калия и 2) удаление избыточного количества калия проведением интраоперационно гемодиализа.

В связи с наличием хронической анемии часто требуется гемотрансфузия донорских компонентов крови. В том случае, если необходима эритроцитарная масса, ее необходимо отмывать для удаления избытка калия.

Кислотно-основной баланс играет ключевую роль при коррекции электролитного баланса. Такие показатели, как рН, PaCO_2 и PaO_2 должны поддерживаться в пределах допустимых величин. Важность этих параметров демонстрируется следующим примером: смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево от респираторного алкалоза снижает транспорт кислорода к тканям. Снижение оксигенации тканей ведет к метаболическому ацидозу и, как компенсаторный механизм, выводу калия из клеток в плазму крови [26].

Интраоперационный гемодиализ. Иногда для коррекции гиперкалиемии возникает необходимость в проведении интраоперационного гемодиализа. Существуют некоторые данные относительно того, что гемодиализ, проведенный во время ИК, может снижать риск развития осложнений и смертности у пациентов с уровнем креатинина более 2,5 мг/дл [28]. Время начала и продолжительности диализа зависит от уровня внутрисосудистого объема крови, уровня электролитов и ожидаемой продолжительности ИК.

Специфические вопросы. Поскольку пациенты с ТСХПН имеют повышенный риск развития послеоперационного кровотечения на фоне анемии, тромбоцитопении и общего истощения, им показано назначение аprotинина (ингибитора протеолиза). Аprotинин назначают с целью уменьшения потребности в проведении гемотрансфузий у пациентов с ТСХПН после операции на сердце [29]. Дозировка аprotинина у этих пациентов остается нерешенной проблемой, так как он медленно распадается под действием лизосомальных ферментов почек и экскретируется с мочой. O'Connor и коллеги в маленькой группе пациентов с ТСХПН отмечали значительное пролонгирование элиминации конечных продуктов распада этого препарата [30]. Такой же вывод сделали несколько других авторов, подтвердивших, что дозировка препарата у пациентов с ТСХПН нуждается в дополнительной коррекции [29, 30].

Постперфузионный период не имеет каких-либо существенных особенностей, за исключением минимального объема гемотрансфузий и практически полного отказа от инфузионной терапии. В отличие от обычных операций крайне сдержанно корректируется содержание ионов калия в крови, стараясь поддерживать умеренную гипокалиемию (около 3,5 ммоль/л). Инотропная и вазоактивная терапия не имеет специфических особенностей.

Особенностями ведения *ближайшего послеоперационного периода* являются необходимость в

продолжении ГД в течение суток после операции, как правило, вследствие гиперкалиемии или гиперволемии. В связи со сниженным клиренсом лекарственных препараты, прежде всего антибиотики, вводятся в сниженных дозах [6].

Таким образом, наш положительный опыт протезирования клапанов сердца у пациентов, находящихся на хроническом ГД, и анализ международного опыта свидетельствуют о том, что при соответствующих условиях в клиниках, где проводится квалифицированный ГД и отработан соответствующий подход к анестезиологическому, перфузионному и реанимационному обеспечению операций на сердце у данной неординарной категории больных, существует реальная возможность выполнять фактически спасительные операции с высокой госпитальной выживаемостью. Отдаленные результаты операций во многом определяются качеством ГД, адекватным контролем за состоянием протезов и сердца в целом и возможностью проведения в последующем трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Соколов В.В., Мойсюк Я.Г., Белокуров Д.А., Акопов Г.А. Результаты оперативного лечения приобретенных пороков сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе // Мат. 13-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М., 2007. С. 33.
2. Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г., Акопов Г.А., Белокуров Д.А. Разработка протокола операций в условиях искусственного кровообращения у больных с пороками сердца в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе // Мат. 14-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М., 2008. С. 34.
3. Семеновский М.Л., Мойсюк Я.Г., Белокуров Д.А., Акопов Г.А. Современный подход к хирургическому лечению приобретенных пороков сердца у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе // Мат. IV Всероссийского съезда трансплантологов памяти академика В.И. Шумакова. М., 2008. С. 64.
4. Семеновский М.Л., Соколов В.В., Морозов А.В. 14-летний опыт биопротезирования митрального клапана // Трансплантология и искусственные органы. 1996. № 1–2. С. 74–79.
5. Соколов В.В., Морозов А.В., Белова А.Э., Одаренко Ю.Н. Биопротезирование клапанов сердца протезами с диэпоксидной обработкой NeoCor/КемCor // Мат. 5-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Новосибирск, 1999. С. 47.
6. Шумаков В.И., Семеновский М.Л., Соколов В.В., Мойсюк Я.Г. и др. Протезирование клапанов сердца

- при инфекционном эндокардите у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1999. № 6. С. 45.
7. U. S. Renal Data System (USRDS). – 2000. – Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; June 2000.
 8. U. S. Renal Data System (USRDS). – 1998. – Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD; April 1998.
 9. U. S. Renal Data System (USRDS). Causes of death in ESRD // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. S87–S94.
 10. Levy A.S., Beto J.A., Conrado B.E. et al. Special report, controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? // Am. J. Kidney Dis. 1998. Vol. 32. P. 853–906.
 11. Byrne C., Vernon P., Cohen J.J. Effect of age and diagnosis on survival of older patients beginning chronic dialysis // JAMA. 1994. Vol. 271. P. 34–36.
 12. Kaul T.K., Fields B.L., Reddy M.A., Kahn D.R. Cardiac operations in patients with end-stage renal disease // Ann. Thorac. Surg. 1994. Vol. 57. P. 691–696.
 13. Ko W., Kreiger K.H., Isom O.W. Cardiopulmonary bypass procedures in dialysis patients // Ann. Thorac. Surg. 1993. Vol. 55. P. 677–684.
 14. Lansing A.M., Leb D.E., Berman L.B. Cardiovascular surgery in end-stage renal failure // JAMA. 1968. Vol. 204. P. 682–686.
 15. Lucke J.C., Samy R.N., Atkins B.Z. et al. Results of valve replacement with mechanical and biological prostheses in chronic renal dialysis patients // Ann. Thorac. Surg. 1997. Vol. 64. P. 129–133.
 16. Fulkerson P.K., Beaver B.M., Auseon J.C., Graber H.L. Calcification of the mitral annulus // Am. J. Med. 1979. Vol. 66. № 6. P. 967–977.
 17. Forman M.B., Virmani R., Robertson R.M., Stone W.J. Mitral annular calcification in chronic renal failure // Chest. 1984. Vol. 85. № 3. P. 367–371.
 18. Lamberti J.J., Wainer B.H., Fisher K.A. et al. Calcific stenosis of the porcine heterograft // Ann. Thorac. Surg. 1979. Vol. 28. P. 28–32.
 19. Fishbein M.C., Gissen S.A., Collins J.J., Jr. et al. Pathologic findings after cardiac valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine valves // Am. J. Cardiol. 1977. Vol. 40. P. 331–337.
 20. Chan V., Jamieson R.E., Fleisher A.G., Denmark D., Chan F., Germann E. Valve replacement surgery in end-stage renal failure: mechanical prostheses versus bioprostheses // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 857–862.
 21. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term survival of dialysis patients in the United States with prosthetic heart valves // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 1336–1341.
 22. Jamieson W.R.E., Cartier P.C., Burwash I.G. et al. Surgical management of valvular heart disease // Canadian Cardiovascular Society // Can. J. Cardiol. 2004. Vol. 20E. P. 1–120.
 23. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48. № 3. P. 1–148.
 24. Held P.J., Brunner F., Odaka M., Gracia J.R., Port F.K., Gaylin D.S. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan // Am. J. Kidney Dis. 1990. Vol. 15. P. 457.
 25. Ryuji H.I., Yasmo T.A. Cardiac valve replacement in patients on dialysis // Ann. Thorac. Surg. 2002. Vol. 73. P. 696–697.
 26. Murkin J.M., Murphy D.A., Finlayson D.C., Walter J.L. Hemodialysis during cardiopulmonary bypass: report of 12 cases // Anesth. Analg. 1987. Vol. 66. P. 899–901.
 27. Hakim M., Wheeldon D., Bethune D.W., Milstein B.B., English T.A., Wallwork J. Haemodialysis and haemofiltration on cardiopulmonary bypass // Thorax. 1985. Vol. 40. P. 101–106.
 28. Durmaz I., Yagdi T., Calkavur T. et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. 2003. Vol. 75 (3). P. 859–864.
 29. Lemmer J.H., Metzdorff M.T., Krause A.H. et al. Aprotinin use in patients with dialysis-dependent renal failure undergoing cardiac operations // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996. Vol. 112. P. 192–194.
 30. O'Connor C.J., Brown D.V., Avramov M., Barnes S. et al. The impact of renal dysfunction on aprotinin pharmacokinetics during cardiopulmonary bypass // Anesth. Analg. 1999. Vol. 89. P. 1101–1107.

ПОКАЗАНИЯ К ИМПЛАНТАЦИИ ПОСТОЯННОГО ВОДИТЕЛЯ РИТМА ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА И ВЫБОР РЕЖИМА ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Шемакин С.Ю.^{1, 2}, Лукава М.Г.¹, Кормер А.Я.^{1, 2}

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

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В работе представлен ретроспективный анализ использования искусственных водителей ритма у 16 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца, в связи с развитием транзиторных брадиаритмических дисфункций как в раннем, так и позднем посттрансплантационном периодах.

При персистирующей дисфункции синусового узла пересаженного сердца предпочтительны DDDR- или SSIR-режимы стимуляции, позволяющие изменять частоту стимуляции пересаженного сердца в зависимости от физической активности пациента. Использование режима DDDR целесообразно для предупреждения нарушений предсердно-желудочковой проводимости, появление которой возможно в посттрансплантационном периоде на фоне сопутствующих дисфункций пересаженного сердца.

Ключевые слова: трансплантация сердца, дисфункции синусового узла, электрокардиостимуляция

INDICATIONS FOR IMPLANTATION OF A PERMANENT DRIVER'S TRANSPLANTED HEART RHYTHM AND CHOICE OF A TREATMENT ELEKTROKARDIOSTIMULYATION

Shemakin S.J., Lukava M.G., Kormer A.J.

¹ Federal Scientific Research Center of Transplantology and Artificial organs, Moscow

² Dept of Transplantology and artificial organs of Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

This report presents retrospective analysis of using artificial pacemaker in 16 heart transplanted patients because of developed bradiarithmic disfunctions in the early and later posttransplanted periods. DDDR or SSIR regimens are recommended for persisted disfunction of sinus node. DDDR regimen is recommended to prevent atrio-ventricular conduction.

Key words: heart transplantation, sinus node disfunction, pacing

Одной из актуальных проблем пересаженного сердца является определение сроков и выбор режима постоянной электрокардиостимуляции в случае развития персистирующей дисфункции синусового узла (ДФСУ) [2, 4, 6, 7].

МАТЕРИАЛ

В работе анализируется состояние 16 из 67 пациентов с пересаженным сердцем, у которых в связи с развитием персистирующей ДФСУ был имплантирован постоянный водитель ритма, как в ранние, так и поздние сроки после операции. Использо-

ваны следующие режимы электрокардиостимуляции: VVI (однокамерный с желудочковой стимуляцией) – у 4 больных, DDD (двухкамерный с секвенциальной стимуляцией) – у 3 больных, DDDR (двухкамерный с частотной адаптацией и секвенциальной стимуляцией) – у 4 больных, SSIR (однокамерный с частотной адаптацией) – у 5 больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании имплантация постоянного водителя ритма сердца, обусловленная ранними ДФСУ, выполнена у 12 больных.

Статья поступила в редакцию 05.06.09 г.

Контакты: Шемакин Сергей Юрьевич, в. н. с. отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

Тел. 8-903-519-9922, e-mail: transpl@list.ru

У 7 больных в связи с синдромом слабости синусового узла (СССУ), включающим в себя синусовую брадикардию (4 больных), остановку синусового узла (СУ) (2 больных), синдром бради-тахикардии (1 больной). У 4 больных имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) выполнена в связи с редким эктопическим ритмом из атрио-вентрикулярного соединения и у 1 больного – в связи с миграцией суправентрикулярного водителя ритма. Причины имплантации ЭКС, сроки имплантации и режимы стимуляции раннего посттрансплантационного периода представлены в табл. 1.

Показанием для имплантации постоянного водителя ритма являлась устойчивая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд./мин или зависимость от проводимой хронотропной терапии.

Период времени от трансплантации сердца (ТС) до имплантации постоянного водителя ритма составил в среднем 26 дней (колебания от 12 до 79 суток).

Средняя продолжительность жизни пациентов с пересаженным сердцем и имплантированным ЭКС при ранних персистирующих дисфункциях к настоящему моменту составила 5,4 года (колебания от 0,5 до 8 лет).

Смерть пациента, ассоциированная с имплантацией ЭКС, была только в одном случае. Больная М., 21 года, погибла на 2-м году после ТС из-за развития бакэндокардита с тотальной регургитацией на трикуспидальном клапане, индуцированного электродом ЭКС. Смерть наступила вследствие тромбоза биологического протеза после замены поврежденной системы электродов ЭКС. У остальных пациентов постоянная ЭКС внесла положительный вклад в увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с пересаженным сердцем.

На госпитальном этапе решение о необходимости имплантации постоянного водителя ритма принималось на основании данных постоянного электрокардиографического (ЭКГ) мониторинга пересаженного сердца, проводимого с момента операции до периода восстановления нормальной функции СУ.

У 64% больных, перенесших ТС, ближайший послеоперационный период протекал с дисфункциями синусового узла. К концу второй недели после ортотопической ТС у 22 (33%) пациентов сохранялись явления брадиаритмических дисфункций. В течение первого месяца после ТС постоянный искусственный водитель ритма имплантировали 12 пациентам (18%) в связи с сохраняющимися упорными брадиаритмиями.

Необходимость имплантации постоянного водителя ритма в раннем посттрансплантационном периоде решалась индивидуально в каждом конкретном случае и, как правило, выполнялась со 2-й недели после ТС, т. е. с того момента, когда появлялись убедительные данные о невозможности самостоятельного восстановления нормальной функции СУ. Редкий узловый ритм с ЧСС менее 40 уд./мин., остановка СУ являлись прямым показанием к имплантации ЭКС. У больных с устойчивой синусовой брадикардией с ЧСС менее 40 уд./мин. и зависимых от применения временной ЭКС также выполнялась имплантация постоянного водителя ритма не позднее второй недели от момента ТС.

В тех случаях, когда медикаментозная терапия хронотропными лекарственными препаратами после ТС была эффективной, ее продолжали более длительное время (в нашем исследовании осуществлена попытка лечения до 79 суток), с периодической

Таблица 1

Показания к имплантации ЭКС, сроки и режимы стимуляции при ранних персистирующих ДФСУ

№	Больной	Имплантация ЭКС после ТС, сутки	Причина имплантации ЭКС	Модель ЭКС	Режим работы ЭКС
1	А., 16 лет	20	Остановка СУ	ЭКС-444	DDD
2	С., 57 лет	58	Синусовая брадикардия	ЭКС-444	DDD
3	И., 17 лет.	23	Узловая брадикардия	ЭКС-444	DDD
4	Х., 39 лет	12	Остановка СУ	ЭКС-520 М	VVI
5	К., 34 года	18	Узловая брадикардия	ЭКС-RELAY	DDDR
6	С., 47 лет	13	Узловая брадикардия	ЭКС-RELAY	DDDR
7	М., 21 год	28	Синдром бради-тахикардии	ЭКС-RELAY	DDDR
8	Ш., 29 лет	12	Узловая брадикардия	ЭКС-501	VVI
9	К., 47 лет	21	Синусовая брадикардия	ЭКС-PULSAR	DDD
10	З., 45 лет	79	Синусовая брадикардия	ЭКС 530	VVI
11	Д., 36 лет	14	Синусовая брадикардия	ЭКС-SIGMA	SSIR
12	Р., 55 лет	21	Нижне-предсердный ритм	ЭКС-SIGMA	SSIR

отменой, для оценки функции СУ. Если дисфункция сохранялась, выполнялась имплантация искусственного водителя ритма сердца.

В позднем послеоперационном периоде после ТС имплантация постоянного водителя ритма выполнена у 4 больных.

Поздние персистирующие ДФСУ выявлялись на основании как жалоб пациентов, перенесших ТС, так и электрокардиографических признаков синусовых дисфункций с периодически получаемых данных ЭКГ и Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Клинические проявления определялись степенью брадикардии, скоростью ее развития, характером сопутствующих заболеваний и выражались жалобами на слабость, головокружение, редкий пульс. При кратковременных тяжелых нарушениях гемодинамики во время транзитной асистолии, выраженной брадикардии до 40 уд./мин отмечались обморочные состояния и другие проявления синдрома Морганьи–Эдемса–Стокса (МЭС).

В нашем исследовании у двух больных поздняя дисфункция СУ была выявлена при появлении клиники синдрома МЭС и у двух больных при плановом выполнении ХМ ЭКГ.

Причины имплантации ЭКС, сроки имплантации и режимы стимуляции при поздних дисфункциях СУ представлены в табл. 2.

Показанием для имплантации ЭКС в 3 случаях была синусовая брадикардия и в одном случае – атриовентрикулярная блокада с МЭС.

Период времени от трансплантации сердца до имплантации постоянного водителя ритма составил в среднем 17,3 месяца (колебания от 10 до 24 месяцев).

В двух случаях использован VVI-режим, в одном – режим DDDR, в одном – DDD. В одном случае на 22-м месяце выполнена замена ЭКС, работающего в режиме VVI, на режим DDD.

Средняя продолжительность жизни данной группы пациентов к моменту настоящего анализа результатов исследования после имплантации ЭКС составила 4,6 года (колебания от 2 до 8 лет).

На начальных этапах программы по ТС для выявления электрофизиологических особенностей функционирования основного водителя ритма у пациентов с СССУ после пересадки проведено сравнение показателей, характеризующих функцию СУ у больных с наличием СССУ трансплантированного сердца и без него. Выявлены различия среднего максимального времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и среднего максимального скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) у пациентов с дисфункциями СУ и пациентов с нормальной функцией основного водителя ритма после ТС. Также информативными явились показатели ВВФСУ и КВВФСУ у пациентов с транзитной и персистирующей дисфункцией СУ [1].

В настоящее время рутинное выполнение тестирования функции СУ на основе стимуляции предсердий с целью определения показаний для имплантации ЭКС не считается необходимым, поскольку достаточно данных ЭКГ, мониторинга, обязательного в госпитальном посттрансплантационном периоде, для выявления ранних дисфункций СУ.

Распознавание поздних дисфункций СУ основывается прежде всего на правильной оценке жалоб больного и понимании объективных причин их возникновения, подтвержденных данными ЭКГ и ХМ ЭКГ во время планового обследования. ЭКГ признаки дисфункции СУ могут быть зарегистрированы задолго до возникновения ярких клинических симптомов.

Наш опыт показал, насколько важен правильный выбор места и режима стимуляции.

У больных, перенесших ТС, высокая вероятность появления различных дисфункций пересаженного сердца, сопровождающих пациента на протяжении всего посттрансплантационного периода, может привести к дистальным нарушениям проводимости – в атрио-вентрикулярном узле, общем стволе пучка Гиса и в его ножках. Поэтому у данной категории больных с развившимися ранними синусовыми дисфункциями, требующими имплантации ЭКС,

Таблица 2

Показания к имплантации ЭКС, сроки и режимы стимуляции при поздних персистирующих ДФСУ

№	Больной	Сроки имплантации ЭКС после ТС	Причина имплантации ЭКС	Модель ЭКС	Режим работы ЭКС
1.	Л., 53 лет	18 мес.	Синусовая брадикардия	ЭКС-500	VVI
2.	М., 28 лет	10 мес.	А-В-блокада с МЭС	ЭКС-500 с заменой через 22 мес. на ЭКС-CHORUS	VVI DDD
3.	Д., 38 лет	2 года	Синусовая брадикардия	ЭКС-RELAY	DDDR
4.	Ч., 39 лет	8 лет	Синусовая брадикардия с МЭС	ЭКС-444	DDD

целесообразно сразу же использовать бифокальные стимуляторы типа DDD или DDDR вне зависимости от причины развития дисфункции.

Характерным является пример больного М., 29 лет, поступившего для обследования и лечения в НИИТиИО с диагнозом «дилатационная кардиомиопатия». 4 сентября 1990 г. больному выполнена операция – ортотопическая ТС. Послеоперационный период протекал на фоне острого персистирующего криза отторжения, что потребовало проведения 5 сеансов пульсгормональной терапии, двух курсов антитимоцитарного глобулина (АТГ) с периодическим применением в этот период временной ЭКС и хронотропных лекарственных препаратов. После устойчивого купирования острой реакции отторжения больной выписан из клиники. Через 10 мес. после операции развился приступ МЭС, и больной повторно госпитализирован с жалобами на слабость, эпизоды головокружения, редкий пульс (ЧСС 28–30 в мин.). Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) времени синоатриального проведения (САП) – 580 мс (норма 240 мс), времени ВВФСУ – 3200 мс (норма 1000–1200 мс), ретроградное проведение на предсердия. Диагностирован СССУ – синоатриальная блокада I–II ст., в связи с чем был имплантирован ЭКС в режиме VVI. Через 22 мес. после имплантации ЭКС больной повторно госпитализирован с жалобами на одышку, отеки на ногах, тяжесть в правом подреберье. Реакция отторжения отсутствует. Отмечается повышенное центральное венозное давление (ЦВД). В связи с синдромом кардиостимулятора (постоянно высокое ЦВД, одышка при физической нагрузке) больному произведена замена ЭКС VVI на секвенциальный с изменяющейся частотой стимуляции в зависимости от физической нагрузки (DDDR). После замены ЭКС больной в удовлетворительном состоянии был выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве случаев имплантация ЭКС является единственным надежным методом лечения как **ранних**, так и **поздних персистирующих ДФСУ** [3, 5], повышающим качество жизни и не являющимся фактором, ограничивающим срок жизни пациента.

Ретроспективный анализ показал, что на госпитальном этапе редкий узловый ритм с ЧСС менее 40 в мин., остановка синусового узла, полная атрио-вентрикулярная блокада, устойчивая синусовая брадикардия с ЧСС менее 40 уд. в мин и зависимость от применения временной ЭКС служат показанием к имплантации постоянного водителя ритма не позднее второй недели после ТС.

Оценка функции автоматизма СУ при положительном эффекте от применения хронотропных лекарственных препаратов целесообразна в сроки не более 1 месяца от момента ТС. В случае сохранения дисфункции СУ показана имплантация ЭКС.

Таким образом, решение о необходимости имплантации постоянного ЭКС в ближайшем послеоперационном периоде после ТС следует принимать не позднее первого месяца после трансплантации.

Необходимость имплантации ЭКС при **поздних персистирующих ДФСУ** возникает, как правило, после первого года с момента трансплантации и является следствием развития каких-либо других дисфункций пересаженного сердца.

При персистирующей дисфункции синусового узла пересаженного сердца предпочтительны DDDR- или SSIR-режимы стимуляции, поскольку они позволяют изменять частоту стимуляции в зависимости от физической активности пациента. Использование режима DDDR целесообразно для предупреждения нарушений предсердно-желудочковой проводимости, появление которой возможно в посттрансплантационном периоде вследствие сопутствующих дисфункций пересаженного сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селезнева Е.А. Особенности ритма сердца и переносимости физических нагрузок у больных после ортотопической трансплантации сердца: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993. С. 23.
2. Шумаков В.И., Казаков Э.Н., Кормер А.Я., Хубуття М.Ш., Шемакин С.Ю., Честухин В.В. Трансплантация сердца. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Шумакова. М., 2006. С. 193–210.
3. Шумаков В.И., Кормер А.Я., Казаков Э.Н., Хубуття А.Ш., Колпаков Е.В., Честухин В.В., Шемакин С.Ю., Селезнева Е.А. Клиническая физиология пересаженного сердца / Под ред. В.И. Шумакова. Тула: Репроникс Лтд, 1998. С. 9–33.
4. Herre J.M., Barnhart G.R., Llano A. Cardiac pacemakers in the transplanted heart: short term with the atrial anastomosis and unnecessary with the bicaval anastomosis // Curr Opin Cardiol. 2000. 15 (2). P. 115–120.
5. Luebbert J.J., Lee F.A., Rosenfeld L.E. Pacemaker therapy for early and late sinus node dysfunction in orthotopic heart transplant recipients: a single-center experience // Pacing Clin Electrophysiol. 2008. 31 (9). P. 1108–1112.
6. Zieroth S., Ross H., Rao V., Delgado D.H. et al. Permanent pacing after cardiac transplantation in the era of extended donors // J. Heart. Lung. Transplant. 2006. 25 (9). P. 1142–1147.
7. Woo G.W., Schofield R.S., Pauly D.F. et al. Incidence, predictors, and outcomes of cardiac pacing after cardiac transplantation: an 11-year retrospective analysis // Transplantation. 2008. 85 (8). P. 1216–1218.

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА КЛЕТОЧНОМ И СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ С ПОМОЩЬЮ ФЕМТОСЕКУНДНОГО ЛАЗЕРНОГО ОПТИЧЕСКОГО ПИНЦЕТА-СКАЛЬПЕЛЯ

*Ракитянский М.М.^{1,2}, Агранат М.Б.¹, Ашитков С.И.¹, Карагяур М.Н.³,
Мухамеджанова Д.М.⁴, Домогатский С.П.⁵, Овчинников А.В.¹, Ситников Д.С.¹,
Стамбольский Д.В.³, Шевелев И.Н.²*

¹ Объединенный институт высоких температур РАН, Москва

² НИИ нейрохирургии им. Бурденко РАМН, Москва

³ МГУ, факультет фундаментальной медицины

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

⁵ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗиСР РФ, Москва

Целью данной работы является разработка элементов технологии прецизионного трехмерного позиционирования одного или нескольких биологических объектов микронного и субмикронного размеров. Для этого в Объединенном институте высоких температур РАН разработан и изготовлен лабораторный образец программно-аппаратного комплекса оптического фемтосекундного лазерного пинцета-скальпеля на основе приборной базы, производимой в России. Получены экспериментальные результаты о максимальной скорости манипулирования СНО и клетками культуры, полученной из спинального ганглия млекопитающего (по протоколам получения очищенных культур шванновских клеток), а также о взаимодействии излучения с внутриклеточными структурами, которое приводит к изменению предполагаемого поведения клетки в области оптической ловушки и максимальной скорости манипулирования последней.

Ключевые слова: оптическое манипулирование, СНО-клетки, шванновские клетки, фемтосекундный лазер, тканевая инженерия

CELLULAR AND SUBCELLULAR LEVEL INVESTIGATION OF BIOLOGICAL OBJECTS BY MEANS OF FEMTOSECOND LASER OPTICAL TWEEZERS-SCALPEL

*Rakityansky M.M.^{1,2}, Agranat M.B.¹, Ashitkov S.I.¹, Karagyaour M.N.³, Muhamedzhanova D.M.⁴,
Domogatsky S.P.⁵, Ovchinnikov A.V.¹, Sitnikov D.S.¹, Stambolsky D.V.⁵, Shevelev I.N.²*

¹ Joint Institute for high Temperatures RAS, Moscow

² Burdenko Neurosurgery Institute, Moscow

³ Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine

⁴ Moscow State Medical Stomatological University, Moscow

⁵ Cardiology Research Center, Moscow

The aim of this work was developing of elements of the precise three-dimensional positioning technology of one or several micron and submicron size biological objects. Thereto a laboratory unit of hardware-software complex of optical femtosecond laser tweezers-scalpel was developed and constructed in the Joint institute for high temperatures RAS using material resources of Russia. Experimental data concerning a maximal manipulation speed of CHO and cells, produced from mammalian spinal ganglia (using protocols for producing pure culture of Schwann cells) was received. Besides facts of interaction of laser radiation with intracellular structures that lead to unexpected behavior of cell in the zone of optical trap and change of maximal speed of cell manipulation were determined.

Key words: optical manipulation, Chinese hamster ovary cells, Schwann cells, femtosecond laser, tissue engineering

Статья поступила в редакцию 23.04.09 г.

Контакты: Ракитянский Михаил Михайлович, аспирант НИИ нейрохирургии им. Бурденко РАМН, Москва.

Тел. 916-719-68-02, **e-mail:** cellsurgery@mail.ru.

В 1986 году Артур Ашкин и его группа ученых открыли явление, состоящее в том, что остро сфокусированное лазерное излучение, направленное на прозрачный объект микроскопического размера, способно удерживать его в трехмерном пространстве у точки фокуса [3].

Это явление получило название «оптическая ловушка». Осуществляя перемещение оптического поля в пространстве или перемещая среду, в которой находится удерживаемый микрообъект, можно перемещать этот объект в трехмерном пространстве. Эта технология оптического манипулирования микро- и наноскопическими объектами получила название «оптический пинцет». Работы, которые последовали позднее, показали, что захватывать и перемещать можно любые биологические клеточные и неклеточные прозрачные объекты. Ими могут быть вирусы, бактерии, клетки растительного и животного происхождения. Совершенствование этой техники позволило даже манипулировать положением структур внутри клеток, например ядром, хромосомами и другими органоидами и включениями [4–6]. Технология оптического пинцета позволяет устанавливать заданное взаимоотношение между отдельными клетками, их органеллами и производными [4, 11]. Проводимые в последнее время работы показали, что излучение с высокой интенсивностью ($\sim 10^6$ Вт/см²), направляемое на клетку при реализации технологии «оптического пинцета», может быть безопасным для ее физиологии и ДНК [17–19, 22]. Из этого следует, что такая технология открывает удивительные перспективы для развития хирургии на клеточном и субклеточном уровне, а также тканевой инженерии. Для этого необходимо изучать механизмы и параметры манипулирования разнообразными биологическими объектами с помощью оптического пинцета.

Принцип действия оптического пинцета описан в ряде работ [7, 12, 23]. В зависимости от размера захваченной частицы разработаны две основные модели, описывающие это явление: лучевая оптическая модель Ашкина [7] и дипольная модель Харада и Асакуры [12]. Лучевая оптическая модель правомерна, когда радиус захваченной частицы в десять и более раз превосходит длину волны лазерного излучения, в то время как дипольная модель является правомерной для частиц, радиус которых значительно меньше, чем длина волны. Как правило, размеры эукариотических клеток значительно превышают длину волны лазера, используемого для формирования оптической ловушки, поэтому, поскольку в дальнейшем речь пойдет об оптическом манипулировании эукариотическими клетками, следует придерживаться оптической лучевой модели Ашкина.

Если рассматривать эксперимент, в котором мы перемещаем кювету относительно захваченного объекта, то, наблюдая процесс перемещения со стороны

последнего, это будет выглядеть так, что мы перемещаем с заданной постоянной скоростью объект. При движении частицы в растворе на нее действует сила вязкого трения, пропорциональная скорости движения частицы и ее радиусу и описываемая законом Стокса:

$$6\pi\eta Rv = F \quad (1),$$

где η – вязкость раствора, R – радиус сферического объекта и v – скорость частицы.

Если при заданной интенсивности излучения и размере объекта начинать увеличивать скорость перемещения последнего, то будет расти и эта сила, что можно наглядно наблюдать по изменению положения равновесия частицы относительно оптической перетяжки, которое постепенно сместится в пограничную, наиболее удаленную от геометрического центра зону. Но если продолжить увеличивать скорость среды или частицы, то сила вязкого трения станет выше максимальной оптической силы и объект выйдет из области действия оптической ловушки. Для биотехнологических целей представляет интерес значение максимальной скорости перемещения разных клеток при заданных значениях интенсивности. Под максимальной скоростью понимается предельная скорость, при которой клетка все еще остается в зоне действия оптической ловушки при данной интенсивности излучения. Зная максимальное время воздействия лазерного излучения, которое не приводит к нарушению функций клеток, можно установить максимальные расстояния, на которых последними можно манипулировать без повреждающего действия излучения [23]. Важно также понимать факторы, которые влияют на скорость и прецизионность манипулирования биообъектами, а значит, имеют большое значение для клеточно-хирургического применения оптических пинцетов.

Для решения поставленных задач был создан лабораторный образец программно-аппаратного комплекса для манипулирования и импульсного лазерного воздействия на различные биологические объекты. Его принципиальная оптическая схема приведена на рис. 1.

Отличительной особенностью данного комплекса является наличие наряду с непрерывным итербиевым волоконным лазером двух современных фемтосекундных лазерных систем ИК-диапазона спектра с возможностью преобразования длины волны излучения в видимый и ближний УФ-диапазон для решения широкого круга задач, таких как прецизионная деструкция внутриклеточных элементов, перфорация мембраны клеток для селективного слияния последних, их трансфекции, инъекции в клетки объектов наноразмерной величины и т. д. Фемтосекундные лазерные импульсы позволяют минимизировать негативные влияния излучения на физиологию и структуру клеток, изучению чего посвящены ранние исследования [8, 13, 15, 16, 20]. О возможностях

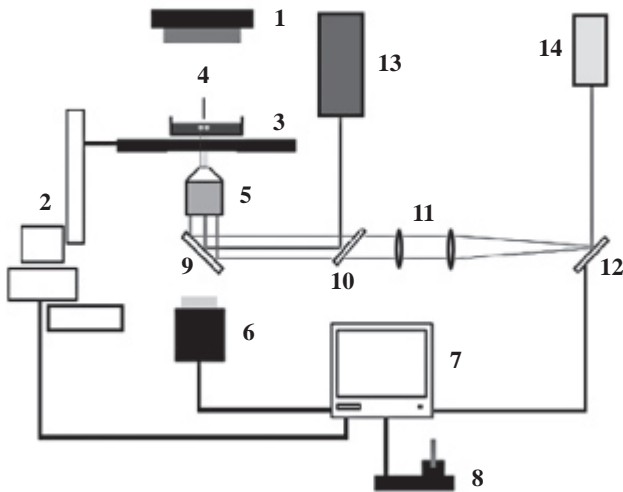


Рис. 1. Аппаратно-программный комплекс, использовавшийся в экспериментах: 1 – осветительная система микроскопа; 2 – шаговые двигатели, перемещающие препаратодержатель по X-, Y-, Z-осям; 3 – экспериментальный резервуар на препаратодержателе; 4 – пара захваченных в оптическую ловушку микроскопических объектов, находящихся в экспериментальном резервуаре; 5 – рабочий объектив микроскопа; 6 – CCD-камера; 7 – компьютер, управляющий шаговыми двигателями, фазовым модулятором и CCD-камерой; 8 – джойстик; 9, 10 – зеркала; 11 – телескоп; 12 – оптический пространственный фазовый модулятор; 13 – фемтосекундный лазер (частота повторения импульсов 1 кГц – оптический скальпель); 14 – непрерывный иттербиевый волоконный лазер или фемтосекундный лазер (частота повторения 80 МГц – оптический пинцет)

таких систем упоминали и мы [1], а также другие отечественные исследователи [2]. Для реализации оптического захвата и манипулирования биообъектами использовалось как непрерывное излучение иттербиевого волоконного лазера (PYL-10-P, IPG Laser GmbH), так и излучение фемтосекундного импульсно-периодического лазера с активной средой хром-форстерита, генерирующего импульсы длительностью 100 фс на длине волны 1240 нм с частотой повторения 80 МГц и средней мощностью 200 мВт (CrF-65P, ООО «Авеста проект»).

В качестве оптического лазерного скальпеля используется отечественная фемтосекундная волоконная лазерная система (ТЕТА-10/100 ООО «Авеста-Проект») с излучением на длине волны 1,028 мкм, частотой повторения 10 кГц, длительностью импульсов менее 300 фс и энергией более 100 мкДж. Также в лазерной системе существует возможность перестройки частоты излучения в видимый и УФ-диапазоны спектра путем генерации оптических гармоник. Достоинством данной системы является простота в эксплуатации, высокая надежность, меньшая критичность к изменению температурного режима по сравнению с традиционными фемтосекундными лазерами с керровской нелинейностью.

Оптический захват биообъектов осуществлялся с использованием инвертированного биологическо-

го микроскопа (МИБ-Р, ЛОМО). Для фокусировки излучения использовались объективы с различной числовой апертурой: М-ФЛЮАР 40×/0,85 Л, ЛОМО М-ФЛЮАР 100×/1,2 Л МИ, М-ФЛЮАР 100×/1,3 Л МИ (ЛОМО). Разработанная система позволяла формировать как одну, так и несколько (до 4 в описываемом эксперименте) оптических ловушек.

Для формирования множества оптических ловушек имеется оптический пространственный фазовый модулятор (НЕО 1080Р II, Holoeye Photonics AG). Благодаря специальному программному обеспечению, управляющему модулятором, ловушки могут интерактивно перемещаться по трем координатам в растворе независимо друг от друга. Таким способом можно прецизионно перемещать и ориентировать объекты друг относительно друга в одном поле зрения микрообъектива. При этом также можно было синхронно перемещать все множество захваченных объектов на значительные расстояния (более 1 мм) из одного поля зрения в другое благодаря смещению среды (кюветы), в которой находятся объекты. Для перемещения кюветы со средой во всех экспериментах использовался трехкоординатный манипулятор с шаговыми двигателями и минимальным шагом перемещения 1,25 мкм. Скорость перемещения можно контролировать специальным компьютерным обеспечением, управляющим манипулятором, в диапазоне от 2,5 до 700 мкм/с. Удержание объекта в оптической ловушке можно визуальнo контролировать с помощью CCD-камеры.

В данной работе представлены результаты измерений максимальной скорости перемещения биологического объекта в зависимости от интенсивности лазерного излучения. В качестве биологического объекта в работе использовалась известная клеточная линия Chinese hamster ovary (СНО) [23]. Результаты эксперимента представлены на рис. 2.

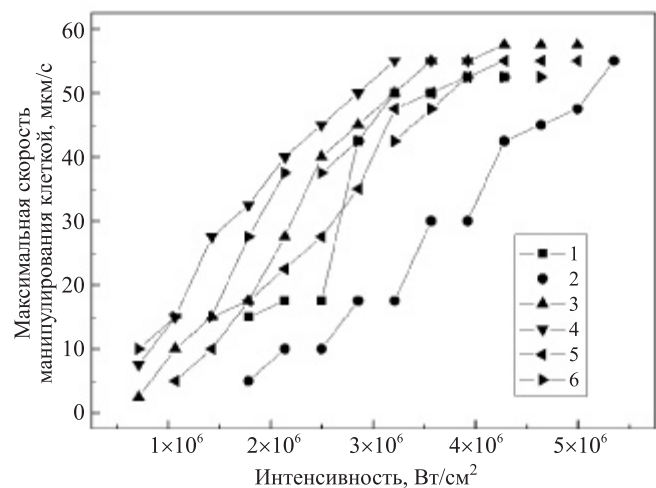


Рис. 2. Зависимость максимальной скорости манипулирования клетками с разным диаметром (1 – 18 мкм, 2 – 16,1 мкм, 3 – 15,6 мкм, 4 – 13,8 мкм, 5 – 13,9 мкм, 6 – 8,9 мкм) от плотности мощности излучения в оптической ловушке

На графике видно, что все кривые (для клеток разного диаметра) можно условно разбить на два участка. На первом скорость линейно зависит от интенсивности лазерного излучения, а на втором – увеличение интенсивности не приводит к увеличению скорости движения объектов. Одной из причин ограничения скорости манипулирования, возможно, является наличие у мембраны предела прочности. То есть при достижении определенного порогового значения интенсивности оптическая ловушка в процессе увеличения скорости движения клетки (когда происходит рост силы вязкого сопротивления) может создать на ограниченной площади ее мембраны (диаметром менее 2 мкм) давление, превышающее прочность мембраны.

В соответствии с выражением (1) при увеличении диаметра клетки возрастает сила вязкого трения, и следовательно, необходимо увеличивать силу оптического захвата путем увеличения интенсивности лазерного излучения для сохранения максимальной скорости перемещения. График отражает тенденцию, подтверждающую этот тезис. Кроме того, несмотря на незначительную разницу размеров некоторых клеток, например кривые 4 и 5, значения максимальной скорости их манипулирования значительно отличаются (почти в 2 раза). Дальней-

шее исследование подтвердило наличие значительного варьирования максимальной скорости манипулирования от клетки к клетке при близких размерах последних. В работах [5, 6] показана возможность манипулирования внутриклеточными структурами. В случае преломления света на этих структурах происходит изменение суммарной оптической силы, действующей на клетку. При этом изменяется величина максимальной скорости перемещения клетки. Исследуемые клетки СНО характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением [9]. Поэтому большого вклада в вариации скорости манипулирования клетками ядро, вероятно, давать не будет. Однако при рассмотрении цитоплазмы большинства клеток СНО в проходящем свете обращает на себя внимание наличие множества грануловидных внутриклеточных структур, которые от клетки к клетке отличаются размерами, количеством, положением и связью с цитоскелетом. Серию клеток, на которых производили измерение максимальной скорости манипулирования, подвергли оптической томографии. Сделано 20 срезов каждой клетки с использованием оптики, формирующей фазово-контрастное изображение среза (толщиной 1–2 мкм) (рис. 3). На фотографиях *а* и *б* изображены два среза одной клетки, где на *а* в срезе наиболее

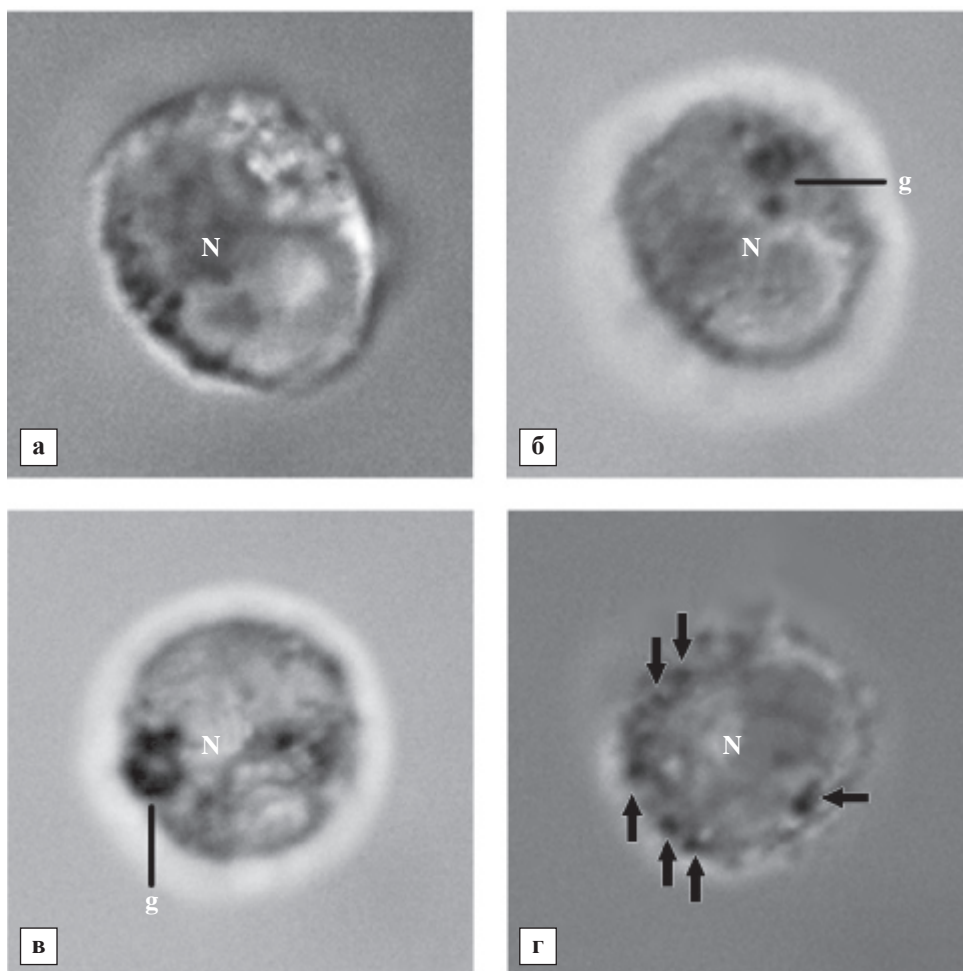


Рис. 3. Наиболее яркие вариации во внутриклеточной морфологической и оптической организации клеток СНО

четко в фокусе находится ядро (N), а на *b* – одиночное скопление мелких грануловидных структур (g), создающих оптическую неоднородность в цитоплазме клетки правее и выше ядра. На фотографии *b* виден срез другой клетки, в котором можно видеть одиночную крупную грануловидную структуру (g), ядро – правее, ниже и вне плоскости фокуса; *c* – фотография среза одной из исследованных клеток, в которой грануловидные внутриклеточные структуры расположены гирляндой (черные стрелки), опоясывающей ядро.

Рассмотрим поведение клетки и внутриклеточных грануловидных структур при воздействии оптической ловушки. Когда клетка была прикреплена ко дну, при направлении пучка лазера оптического пинцета на эти структуры перемещать их не удавалось в большинстве случаев. Это свидетельствует о том, что чаще всего они привязаны цитоскелетом к определенному месту в клетке. Однако если клетка свободна, то гранулы стремились занять определенное место относительно оптической перетяжки, разворачивая клетку необходимым образом. Клетка при этом уравнивается относительно оптической перетяжки несимметрично, чего бы не было при абсолютной ее оптической однородности. Значит при взаимодействии пучка света, проходящего через клетку с грануловидными структурами, возникают дополнительные оптические силы. Внутриклеточные структуры отличались чрезвычайным разнообразием размеров, количества, места положения и связью с цитоскелетом, что может влиять на их вклад в конечную оптическую силу, действующую на клетку. Для дополнительного испытания последнего был проведен эксперимент на клетках, характеризующихся схожим высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, но менее выраженной внутриклеточной оптической неоднородностью, отмеченной в клетках СНО. Примером таких клеток являются шванновские клетки млекопитающего. Была приготовлена органотипическая культура спинального сенсорного ганглия млекопитающего, техника и методы работы с клетками которой, а также методы очистки были разработаны для шванновских клеток млекопитающих ранее [10, 14, 21]. Пример типичной кривой зависимости максимальной скорости манипулирования шванновскими клетками от их диаметра, полученной в ходе экспериментов при постоянной интенсивности излучения в оптической перетяжке $2,3 \cdot 10^6$ Вт/см², приведен на рис. 4. Для сравнения на этом же рисунке приведена аналогичным образом полученная кривая для клеток СНО, характеризующихся схожими размерами.

Разброс значений максимальной скорости манипулирования для шванновских клеток в диапазоне диаметров 13,4–16,6 мкм не превышал 10 мкм/с. Эти

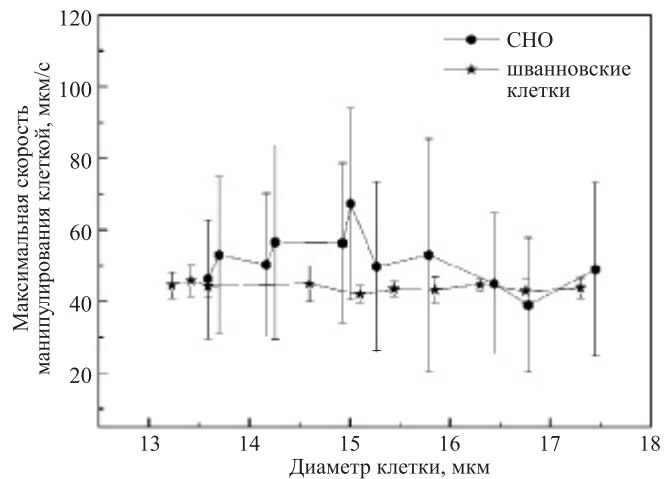


Рис. 4. Кривые зависимости максимальной скорости манипулирования шванновскими и СНО-клетками от их диаметра при плотности мощности излучения $2,3 \cdot 10^6$ Вт/см². Каждому значению диаметра соответствует 10 значений максимальной скорости манипулирования различных клеток (отражено в величине стандартных ошибок на графике)

данные в корне отличались от результатов, полученных для клеток СНО такого же размера, в которых, очевидно, имело место попадание в область прохождения пучка света внутриклеточных оптических неоднородностей. Если проходящий внутри клетки свет попадает на эти структуры, то в целом угол преломления, направленного на клетку пучка света, изменяется, а следовательно, изменяется и сила, действующая на клетку. Предсказать расположение этих элементов в клетке, их морфологические и оптические характеристики в процессе эксперимента не представляется возможным, поэтому получаемые значения максимальной скорости манипулирования сильно различаются, и это находит отражение в пилообразном характере полученной кривой. Кривая, полученная для клеток ганглия, позволяет сделать и другой важный вывод. Наличие выраженных оптических неоднородностей, по-видимому, является свойством опухолевой линии СНО, поскольку в клетках, приготовленных по протоколу шванновской клетки, такой выраженной гранулярности не наблюдалось. В связи с последним, как мы увидели на графике, имеет место минимальное варьирование значений максимальной скорости перемещения клеток (по крайней мере, для клеток, размер которых лежит в диапазоне 13,4–16,6 мкм). То есть для шванновских клеток значение максимальной скорости манипулирования при данной плотности мощности излучения в оптической ловушке – величина, близкая к постоянной. Соответственно, можно сделать предположение, что типичные клетки млекопитающих, характеризующиеся узким диапазоном варьирования размеров клеток, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, не имеющие

ярких оптических неоднородностей (наблюдаемых, например, у клеток СНО), будут обладать схожим постоянством значений максимальной скорости манипулирования от клетки к клетке для данного вида клеток. Если это оправдается и максимальная скорость манипулирования будет типичной для заданной интенсивности для данного вида клеток, то, устанавливая параметры и условия оптимального манипулирования клетками разных видов, мы сможем создавать рекомендации для дальнейших работ в сфере тканевой инженерии. Данная работа, в частности, показала, что при плотности мощности излучения $I \approx 9,7 \cdot 10^5$ Вт/см² максимальная скорость манипулирования шванновскими клетками составляла $v_{\max} \approx 10 \pm 1,5$ мкм/с, при $I \approx 1,6 \cdot 10^6$ Вт/см² – $v_{\max} \approx 19 \pm 4$ мкм/с, при $I \approx 2,3 \cdot 10^6$ Вт/см² – $v_{\max} \approx 46 \pm 6$ мкм/с. Необходимо отметить, что эти значения были получены для клеток, диаметры которых отличались не более чем на 20%. Для клеток СНО в данном диапазоне размеров значения максимальной скорости манипулирования варьировались от 15 до 85 мкм/с (измеренные значения). Измерения для обоих видов клеток проводились с использованием объектива М-ФЛЮАР 40×/0,85 Л.

Результаты экспериментов показали, что при проведении прецизионного ориентирования клеток в пространстве и относительно друг друга при решении тех или иных клеточно-хирургических задач требуется учитывать, что на пути прохождения пучка света, формирующего оптическую ловушку, могут попадаться разнообразные внутриклеточные структуры. Последнее может приводить к изменению манипулируемости клеткой и нарушению предполагаемого поведения клетки в области оптической ловушки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенной работы создан программно-аппаратный комплекс оптического фемтосекундного лазерного пинцета-скальпеля, позволяющий осуществлять лазерное воздействие и трехмерное оптическое манипулирование биологическими объектами в диапазоне размеров от нескольких сотен нанометров до нескольких десятков микрометров. С помощью оптического пространственного фазового модулятора и специального программного обеспечения система позволяет интерактивно перемещать независимо друг от друга и прецизионно ориентировать в одном поле зрения множество биологических объектов (на протяжении десятков микрометров). Также существует возможность синхронно перемещать все захваченные объекты из одного поля зрения в другое на значительные расстояния (более 1 мм) путем смещения среды, в которой они находятся. Используя специ-

альное программное обеспечение, можно контролировать скорость перемещения среды относительно объектов или самих объектов, а также наблюдать и регистрировать взаимодействие оптической ловушки с биологическим объектом. Это позволяет изучать механизм и параметры оптического манипулирования биологическими объектами.

Проведено исследование оптического манипулирования СНО-клеток. Установлено, что при увеличении интенсивности излучения лазера в определенном диапазоне наблюдается линейное увеличение максимальной скорости манипулирования клеткой. При достижении определенного значения интенсивности дальнейший ее рост не приводит к увеличению максимальной скорости движения. Обнаружен значительный разброс максимальной скорости манипулирования клетками СНО от клетки к клетке при близких размерах последних. Это, вероятно, связано с наличием во многих клетках этого вида оптических неоднородностей – грануловидных внутриклеточных структур, которые от клетки к клетке отличаются размерами, количеством, положением и связью с цитоскелетом.

Проведено измерение максимальной скорости манипулирования одного из видов глиальных клеток нервной ткани млекопитающего – шванновской клетки (клетки были получены из сенсорного ганглия млекопитающего и очищены по протоколам, ранее разработанным для шванновских клеток млекопитающих). Варьирование максимальной скорости манипулирования от клетки к клетке при близких размерах последних, равно как и разбросы значений этой скорости шванновских клеток в диапазоне диаметров 27–33 мкм не превышали 10 мкм/с. Таким образом, клетки спинального ганглия характеризуются большей оптической однородностью по сравнению с клетками СНО. Измерены значения максимальной скорости манипулирования шванновскими клетками при различных интенсивностях лазерного излучения оптического пинцета.

Выполненные эксперименты показали, что при проведении прецизионного ориентирования клеток в пространстве и относительно друг друга при решении тех или иных задач клеточной хирургии требуется учитывать, что внутриклеточные оптические неоднородности могут попадать в область оптической ловушки. В результате этого изменяется максимальная скорость манипулирования клеткой и ориентация клетки относительно оптической ловушки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ракитянский М.М., Агранат М.Б., Ашитков С.И. и др.* Фемтосекундный лазерный «пинцет-скальпель» для захвата и манипулирования нанообъектами, оптичес-

- кой микро-нанохирургии и тканевой инженерии // Тезисы международного форума по нанотехнологиям Rusnanotech. М. 2008.
2. *Саркисов О.М.* Перспективы применения голографического пинцета и скальпеля как наноинструмента биомедицинских технологий // Тезисы международного форума по нанотехнологиям Rusnanotech. М. 2008.
 3. *Ashkin A., Dziedzic J.M., Bjorkholm et al.* Observation of a single beam gradient trap for dielectric particles // *Opt. Lett.* 1986. № 11. P. 288–290.
 4. *Ashkin A., Dziedzic J.M.* Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria // *Science.* 1987. Vol. 235 (4795). P. 1517–1520.
 5. *Ashkin A., Dziedzic J.M.* Internal cell manipulation using infrared laser traps // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86 (20). P. 7914–7918.
 6. *Ashkin A., Schutze K., Dziedzic J.M. et al.* Force generation of organelle transport measured *in vivo* by an infrared laser trap // *Nature.* 1990. Vol. 348 (6299). P. 346–348.
 7. *Ashkin A.* Forces of a single-beam gradient laser trap on a dielectric sphere in the ray optics regime // *Biophys. J.* 1992. Vol. 61. P. 569–582.
 8. *Oraevsky A.A., Luiz B. et al.* Plasma Mediated Ablation of Biological Tissues with Nanosecond-to-Femtosecond Laser Pulses: Relative Role of Linear and Nonlinear Absorption // *IEEE J. of selected topics in quantum electronics.* 1996. Vol. 2. № 4.
 9. *Brunsting A. and Mullaney P.F.* Differential light scattering from spherical mammalian cells // *Biophys. J.* 1974. Vol. 14. P. 439–453.
 10. *Breckes J.P., Fields K.L. and Raft M.C.* Studies on cultured rat Schwann cells. I. Establishment of purified populations from cultures of peripheral nerve // *Brain Res.* 1979. Vol. 165. P. 105–118.
 11. *Curtis J.E., Koss B.A. & Grier D.G.* Dynamic holographic optical tweezers // *Opt. Commun.* 2002. Vol. 207. P. 169–175.
 12. *Harada Y. and Asakura T.* Radiation forces on a dielectric sphere in the Rayleigh scattering regime // *Opt. Commun.* 1996. Vol. 124. P. 529–541.
 13. *Hammer D.X., Thomas R.J., Noojin G.D. et al.* Experimental investigation of ultrashort pulse laser-induced breakdown thresholds in aqueous media // *IEEE J. Quantum Electron.* 1996. Vol. 32. P. 670–678.
 14. *Haastert K., Mauritz C., Chaturvedi S. et al.* Human and rat adult Schwann cell cultures: fast and efficient enrichment and highly effective non-viral transfection protocol // *Nature Protocols.* 2007. Vol. 2. № 1. P. 99–104.
 15. *Juhasz T., Kastis G.A., Suarez C. et al.* Time resolved observations of shock waves and cavitation bubbles generated by femtosecond laser pulses in corneal tissue and water // *Lasers Surg. Med.* 1996. Vol. 19. P. 23–31.
 16. *Kennedy P.K., Boppart S.A., Hammer D.X. et al.* A first-order model for computation of laser-induced breakdown thresholds in ocular and aqueous media: Part I – Theory and part II – Comparison to experiment // *IEEE J. Quantum Electron.* 1995. Vol. 31. P. 2241–2257.
 17. *Konig K., Tadir Y., Patrizio P. et al.* Effects of ultraviolet exposure and near infrared laser tweezers on human spermatozoa // *Human Reproduction* 1996. Vol. 11. № 10. P. 2162–2164.
 18. *Liang H., Vu K.T., Krishnan P. et al.* Wavelength Dependence of Cell Cloning Efficiency after Optical Trapping // *Biophysical J.* 1996. Vol. 70. P. 1529–1533.
 19. *Liu Y., Sonek G.J., Berns M.W. et al.* Physiological monitoring of optically trapped cells: assessing the effects of confinement by 1064-nm laser tweezers using microfluorometry // *Biophys. J.* 1996. № 71. P. 2158–2167.
 20. *Loesel F.H., Niemz M.H., Bille J.F. et al.* Laser-induced optical breakdown on hard and soft tissues and its dependence on the pulse duration: Experiment and model // *IEEE J. Quantum Electron.* 1996. Vol. 32. P. 1717–1722.
 21. *Porter S., Clark M.B., Glaser L. et al.* Schwann cells stimulated to proliferate in the absence of neurons retain full functional capability // *J. Neurosci.* 1986. № 6. P. 3070–3078.
 22. *Schneckenburger H., Hendinger A., Sailer R. et al.* Cell viability in optical tweezers: high power red laser diode versus Nd:YAG-laser // *J. of Biomedical Optics.* 2000. Vol. 5 (1). P. 40–44.
 23. *Uchida M., Sato-maeda M., Tashiro M.* Whole-cell manipulation by optical trapping // *Current Biology.* 1995. Vol. 5. № 4. P. 380–382.

ПОЗДНЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ: ПРИЧИНЫ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Столяревич Е.С., Томилина Н.А.

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

В статье приводятся морфологические характеристики основных причин поздней дисфункции трансплантированной почки, таких как острое и хроническое отторжение, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина и неспецифический фиброз интерстиция и атрофия канальцев, а также рассматриваются возможные подходы к их профилактике и лечению путем модуляции иммуносупрессивной терапии (ИСТ). В частности, анализируются литературные данные об эффективности конверсии с циклоспорина на такролимус при остром позднем отторжении, а также перехода на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) при нефротоксичности, индуцированной ингибиторами кальцинейрина.

Ключевые слова: трансплантация почки, поздняя дисфункция трансплантата, иммуносупрессивная терапия

LATE DYSFUNCTION OF THE GRAFTED KIDNEY: CAUSES, MORPHOLOGICAL STRUCTURE, PROPHYLAXIS AND TREATMENT

Stolyarevich E.S., Tomilina N.A.

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

The most important causes of late renal graft dysfunction (late acute rejection, chronic rejection, chronic nephrotoxicity induced by calcineurin inhibitors (CNI) and nonspecific nephrosclerosis), their morphological characteristics and the current approaches to their treatment are considered. One of the ways to influence the prevention and the course of late acute rejection which is under discussion in literature is the conversion from cyclosporine A to tacrolimus. The switch from standart to low dosage cyclosporine in combination with proliferative signal inhibitors (sirolimus, everolimus) is considered as a way to prevent the progression of nephrosclerosis due to CNI-nephrotoxicity. In cases where the main cause of the late kidney graft dysfunction is nonspecific nephrosclerosis the treatment with ACE-inhibitors and optimization with CNI-dosage may be recommended.

Key words: kidney transplantation, late graft dysfunction, immunosupression

Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии за последние годы, отдаленные результаты пересадки почки за последнее десятилетие улучшились лишь незначительно. Одной из основных причин отдаленных потерь трансплантированной почки является хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), под которой понимают нефросклероз, клинически проявляющийся неуклонным снижением функции трансплантата с исходом в терми-

нальную хроническую почечную недостаточность. Первоначально этот термин был предложен как морфологическое понятие, объединяющее различную патологию трансплантата, основным проявлением которой является нефросклероз, в развитии которого принимают участие как антиген-зависимые, так и неспецифические факторы [48]. В дальнейшем, по мере распространения этого термина в клинической трансплантологии под ним все чаще

Статья поступила в редакцию 15.06.09 г.

Контакты: Томилина Наталья Аркадьевна, зав. отделением нефрологических проблем трансплантации почки, д. м. н., профессор. **Тел.** 8-499-196-19-51, **e-mail:** natomilina@yandex.ru.

стали понимать стойкую, медленно прогрессирующую дисфункцию трансплантата без уточнения ее морфологической картины. Тем не менее морфологическая верификация диагноза в таких случаях является единственной возможностью провести дифференциальную диагностику между целым рядом различных патологий, имеющих сходные клинические проявления, но принципиально различных по своей природе и требующих различных, зачастую противоположных, подходов к ведению пациентов. Таким образом, на сегодняшний день пункционная биопсия является «золотым стандартом» диагностики патологии трансплантированной почки, и проведение ее необходимо во всех случаях развития поздней дисфункции трансплантата для уточнения ее природы и определения подходов к лечению. Представления о критериях морфологической диагностики причин дисфункции трансплантированной почки в значительной степени изменялись по мере углубления знаний о механизмах иммунного ответа и репарации ткани почки в ответ на повреждение как иммунного, так и неиммунного характера. Эта эволюция нашла отражение в изменениях классификации патологии почечного трансплантата. На сегодняшний день наиболее широко используется классификация патологии почечного трансплантата: одна из них была принята в городе Banff в 1993 г. и в дальнейшем пересмотрена в 1997, 2002 и 2005 гг. [40, 41, 48, 49]. В основу этой классификации была положена полуколичественная оценка отдельных элементов повреждения почечной ткани (таких как интерстициальная инфильтрация, тубулит, интимальный артериит и др.), на основании которой были сформулированы критерии острого отторжения и выделены различные его варианты. В отношении поздней дисфункции трансплантата в Banff-классификации были предложены критерии хронического отторжения, позволяющие выделять нефросклероз, развившийся вследствие специфических иммунных механизмов от нефросклероза другой этиологии. При этом в последнем варианте Banff-классификации, принятой в 2005 г., авторы предлагают отказаться от термина хронической трансплантационной нефропатии, вместо которого выделяют несколько возможных причин развития нефросклероза в трансплантате, не связанных с действием антигензависимых факторов. Лишь в случае, когда, несмотря на использование всех возможностей морфологического и иммуногистохимического исследования, невозможно определить причину развития склеротических изменений, допустимо использование термина «неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев» [49]. Другая широко распространенная на сегодняшний день классификация, предложенная R. Colvin и одобренная National Institutes of Health

(NIH) и Cooperative Clinical Trial in Transplantation (CCTT) [10, 11], в целом использует те же критерии острого отторжения, что и Banff-классификация, однако имеются некоторые различия в структуре патологии позднего посттрансплантационного периода. В частности, в ней учитывается возвратная и *de novo* гломерулярная патология, состояния, связанные с продукцией антител к антигенам, не связанным с МНС, и целый ряд других осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день в морфологической структуре дисфункции трансплантированной почки выделяют 3 основные группы:

- 1) патология, связанная с отторжением, к которой относится острое и хроническое отторжение трансплантата;
- 2) патология, не связанная с отторжением;
- 3) возвратная и *de novo* патология.

При этом практически все вышеперечисленные варианты патологии трансплантата могут наблюдаться в поздние сроки после АТП и проявляться стойкой, прогрессирующей дисфункцией трансплантата.

ОСТРОЕ ОТТОРЖЕНИЕ

Под отторжением трансплантата понимают патологический процесс, который возникает в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на трансплантационные антигены донора и проявляется острым падением функции пересаженной почки [1–3, 11, 16]. При этом возможна активация как клеточного, так и гуморального звена иммунного ответа. В зависимости от преобладания одного из этих механизмов выделяют два основных варианта острого отторжения трансплантата: клеточно-опосредованное и гуморальное.

В основе клеточно-опосредованного (или клеточного) отторжения лежит инфильтрация тканей почки активированными Т-лимфоцитами, с повреждением различных компонентов почечной паренхимы (интерстиций, канальцы, стенка сосудов, клубочки), которые могут быть вовлечены в процесс по отдельности, либо в различных комбинациях. Наиболее часто острое клеточное отторжение протекает с картиной острого тубуло-интерстициального нефрита и повреждением стенки канальцев (тубулоинтерстициальный вариант по CCTT-классификации или Banff 1). По данным различных авторов, такой вариант поражения встречается в 45–70% всех случаев [11]. При этом отмечается диффузная или очаговая интерстициальная инфильтрация и отек интерстиция. Тяжесть поражения оценивается по выраженности тубулита, то есть по количеству лимфоцитов в поперечном срезе канальцев при светооптическом исследовании биоптата. Если их менее 4, то можно

говорить лишь о пограничных изменениях или подозрении на острое отторжение. В зависимости от числа лимфоцитов, инфильтрирующих клеточную стенку, в Banff-классификации выделяются подтипы 1а (тубулит 4–10 лимфоцитов на срез канальца) и 1б (тубулит >10 лимфоцитов на срез канальца).

Более тяжелым вариантом клеточного отторжения является сосудистое клеточное отторжение (тип 2 по Banff-классификации), характерным признаком которого считается интимальный артериит или инфильтрация лимфоцитами интимы артерий. Если это приводит к сужению просвета сосуда менее чем на 25%, то говорят о подтипе 2а, при сужении сосуда более чем на 25% диагностируется подтип 2б по Banff-классификации. В наиболее тяжелых случаях в процесс вовлекается вся сосудистая стенка, то есть имеет место трансмуральный артериит, часто сопровождающийся явлениями фибриноидного некроза (Banff 3), однако такое поражение сосудистой стенки значительно более характерно для гуморального отторжения.

В основе развития гуморального отторжения лежит взаимодействие антидонорских антител с антигенами, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток с активацией системы комплемента и привлечением в очаг повреждения нейтрофилов. Тяжелое повреждение эндотелиальных клеток в результате активации системы комплемента приводит к развитию некроза сосудистой стенки и тромбоза. Другим следствием активации системы комплемента по классическому пути является образование C4d-фрагмента системы комплемента, который не имеет собственной функциональной активности, но благодаря ковалентному связыванию с тканями почки является надежным маркером активации гуморального звена иммунитета и может быть использован для диагностики гуморального отторжения. При этом выявление свечения C4d на перитубулярных капиллярах, выявляемое при иммунофлюоресцентном исследовании, тесно коррелирует с появлением антидонорских антител в сыворотке пациента [29]. Таким образом, острое гуморальное отторжение может быть диагностировано и считается достоверным при наличии трех критериев: фиксация C4d на перитубулярных капиллярах, признаки повреждения почечной ткани и появление циркулирующих антидонорских антител [40].

При наличии лишь 2 из перечисленных критериев диагноз считается вероятным, но не достоверным.

В зависимости от характера повреждения ткани почки выделяют 3 типа острого гуморального отторжения, отражающие как стадию процесса, так и тяжесть поражения.

1-й тип характеризуется картиной острого канальцевого некроза и в отсутствие иммунофлюорес-

ценции на C4d-компонент комплемента неотличимо от ишемического-реперфузионного повреждения канальцев.

2-й тип проявляется задержкой мононуклеаров и нейтрофилов в капиллярах клубочков (гломерулит) или перитубулярных капиллярах (капиллярит).

3-й тип характеризуется фибриноидным некрозом стенок артерий с нарушением их структуры и явлениями тромбоза.

Несмотря на то что свечение C4d на перитубулярных капиллярах выявляется от 25 до 50% случаев острого отторжения [43], так называемое «чистое» гуморальное отторжение является достаточно редкой патологией. Как правило, речь идет о смешанном варианте отторжения, имеющем черты как клеточного, так и гуморального процесса. При этом даже если в морфологической картине преобладают признаки клеточного отторжения, то прогноз определяется прежде всего наличием гуморального компонента. Так, по данным различных авторов, потери трансплантата при клеточном варианте отторжения не превышают 4–7%, тогда как при наличии гуморального компонента (C4d+) этот показатель возрастает до 30–50% [18, 29].

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА

В отличие от острого отторжения этот процесс характеризуется персистирующей, вялотекущей иммунной реакцией с вовлечением клеточных и/или гуморальных механизмов, ведущих к постепенному развитию и прогрессированию нефросклероза.

Основной мишенью при развитии ХОТ являются эндотелиальные клетки, в связи с этим наиболее характерными морфологическими его проявлениями являются изменения со стороны капилляров клубочка, интимы сосудов (артерий) и перитубулярных капилляров.

Одним из характерных морфологических признаков ХОТ является хроническая трансплантационная гломерулопатия (ХТГ), под которой подразумевают диффузное удвоение контура капиллярных петель клубочка [15, 30]. В ряде случаев оно может сопровождаться расширением мезангия и пролиферацией мезангиоцитов с формированием дольчатой структуры клубочка. Более чем в половине всех случаев морфологическая картина ХТГ сопровождается диффузным свечением C4d на перитубулярных капиллярах (по различным данным – от 49 до 66%), что свидетельствует о роли гуморального звена иммунитета в развитии этого процесса.

Другим характерным морфологическим проявлением ХОТ являются изменения артерий, описанные как хроническая трансплантационная артериопатия. Под этим термином понимают ха-

рактерное концентрическое утолщение интимы артерий, ведущее к значительному сужению просвета сосудов.

Изменения, касающиеся интерстиция и канальцев при ХОТ, являются характерными, но неспецифичными, и включают фиброз интерстиция и атрофию канальцев – так же, как при нефросклерозе другой этиологии.

Особое значение у пациентов с ХОТ, так же как и в случаях острого отторжения, имеют данные иммунофлюоресценции, в зависимости от которых выделяют хроническое активное (C4d+) и неактивное (C4d-) отторжение, что, в свою очередь, во многом определяет тактику ведения пациентов при данной патологии. Другим проявлением активности процесса считается сочетание признаков острого и хронического отторжения (активное клеточно-опосредованное хроническое отторжение трансплантата по классификации ССТТ) независимо от свечения C4d. В этом случае терапевтическая тактика определяется тяжестью острого отторжения.

Патология трансплантата, вызванная действием причин, не связанных с отторжением, включает в себя целый ряд патологических процессов, исходом которых является нефросклероз. В Banff-классификации 1993 и 1997 гг. эти варианты поражения трансплантата объединялись под термином «хроническая трансплантационная нефропатия». Однако в последнем варианте Banff-классификации, принятой в 2005 г., авторы предлагают отказаться от этого термина и выделять в качестве возможных причин развития нефросклероза в данной ситуации следующие нозологические формы: гипертонический нефроангиосклероз, вирусное поражение трансплантата, хронический пиелонефрит, обструктивная нефропатия. Лишь в случаях, когда невозможно определить причину развития склеротических изменений, допустимо использование термина «неспецифический тубуло-интерстициальный склероз и атрофия канальцев» [49].

Основным критерием тяжести поражения трансплантата во всех вышеперечисленных случаях является выраженность фиброза интерстиция и атрофии канальцев, что отражает как тяжесть, так и давность патологического процесса, независимо от его природы. В соответствии с Banff-классификацией распространенность интерстициальных изменений при нефросклерозе любой этиологии оценивается полуколичественно в зависимости от площади почечной паренхимы, занимаемой участками фиброза интерстиция (CI) и атрофии канальцев (CT), и расценивается как минимальные (CI – 6–25% и CT ≤ 25%); умеренные (CI – 26–50% и CT – 26–50%) либо выраженные (CI >50% и CT > 50%).

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕЙРИНА (CNI-ТОКСИЧНОСТЬ)

Среди всех причин дисфункции ПАТ, не связанных с действием иммунных факторов, нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина является наиболее часто встречающейся патологией у пациентов, получающих ИСТ на основе циклоспорина или такролимуса.

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют 3 варианта нефротоксичности CNI.

Острая нефротоксичность – развивается преимущественно в ранние сроки после АТП у пациентов, получающих высокие дозы и имеющих высокую концентрацию CNI в крови. Изменения канальцевого эпителия характеризуются образованием мелких мономорфных вакуолей в цитоплазме тубулоцитов (изометрическая вакуолизация), возможно также образование микрокальцификатов в стенке канальцев. Поражение артериол проявляется вакуолизацией, а затем и некрозом отдельных миоцитов, возможно также набухание эндотелиальных клеток. Как правило, эти изменения оказываются полностью обратимыми и регрессируют после коррекции дозы препарата [11].

Хроническая нефротоксичность – может развиваться в исходе острой нефротоксичности при сохраняющихся высоких концентрациях CNI, однако чаще хроническая нефротоксичность определяется у пациентов без эпизодов острой нефротоксичности в анамнезе и имеющих концентрацию этих препаратов в пределах «терапевтического окна». При этом вероятность ее развития определяется прежде всего длительностью приема ингибиторов кальцинейрина. Так, по данным Nankivell, полученным при анализе результатов протокольных биопсий, признаки хронической нефротоксичности CNI в той или иной степени имеются у всех пациентов, получающих эти препараты, через 10 лет после АТП [35]. Основным морфологическим проявлением хронической нефротоксичности является CNI-ассоциированная артериолопатия, характеризующаяся нодулярными (на месте некротизированных миоцитов) либо трансмуральными (по мере прогрессирования процесса) гиалиновыми депозитами на периферии стенки артериол, в сочетании с вторичными изменениями той или иной выраженности (интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, глобальный или сегментарный гломерулосклероз). Тяжесть артериолопатии оценивается полуколичественно по выраженности и распространенности артериологалиноза [11, 47].

Тромботическая микроангиопатия – вариант нефротоксичности CNI с преимущественным поражением эндотелия, ведущим к характерному поражению клубочков и артериол, сходному с таковым при гемолитико-уремическом синдроме. В острую фазу

основным проявлением ТМА является образование фибриновых тромбов. Помимо этого в клубочках часто отмечаются явления ишемии, просвет капиллярных петель сужен из-за выраженного набухания эндотелиальных клеток. В других клубочках может, напротив, наблюдаться паретическое расширение капиллярных петель, содержащих эритроцитарные и фибриновые тромбы. Могут также наблюдаться явления мезангиолиза. Для артериол и мелких артерий характерно расширение субэндотелиального пространства, набухание эндотелиальных клеток, фрагменты эритроцитов в субэндотелиальной области, а также явления тромбоза и фибриноидного некроза стенок. Наиболее характерным для циклоспорин-ассоциированной ТМА, как и для нефротоксичности СNI в целом, считается поражение приносящих артериол. В дальнейшем по мере репарации поврежденных эндотелиальных клеток и реканализации тромбов в клубочках отмечаются явления коллапса (утолщение и сморщивание капиллярных стенок), формируются двухконтурные базальные мембраны. Сосудистые изменения включают в себя миоинтимальную пролиферацию по типу «луковой шелухи», склероз интимы, артериологиалиноз. Наряду с этим прогрессируют и неспецифические признаки формирующегося нефросклероза: сегментарный и глобальный гломерулосклероз (преимущественно по ишемическому типу), фиброз интерстиция и атрофия канальцев.

ВИРУСНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Наиболее часто поражение трансплантата, ведущее к развитию нефросклероза, отмечается при полиомавирусной и цитомегаловирусной инфекции.

В основе развития полиомавирусной нефропатии лежит поражение вирусом эпителия канальцев и инициированная им клеточная воспалительная реакция, напоминающая картину интерстициального нефрита. Уже на ранних стадиях этого процесса можно обнаружить характерные вирусные включения. Чаще всего они выглядят как гиперхромные базофильные внутриядерные включения. Эти изменения, как правило, сочетаются с отеком интерстиция, инфильтрацией его лимфоцитами и плазматическими клетками, а также явлениями тубулита. Повреждение канальцев проявляется некрозом отдельных тубулоцитов, слущиванием их в просвет канальцев и оголением тубулярной базальной мембраны. В дальнейшем, по мере прогрессирования процесса активная воспалительная реакция сменяется развитием нефросклероза [12].

При цитомегаловирусной инфекции поражение РАТ определяется в 25–30% всех случаев клинически манифестного заболевания (ЦМВ-болезни) [11]. При этом наиболее часто патологические измене-

ния затрагивают клетки эпителия канальцев либо эндотелиоциты. Для цитомегаловирусной инфекции характерно выявление как внутриядерных, так и цитоплазматических изменений. В пораженных клетках определяется кариомегалия с центральными внутриядерными включениями, окруженными ободком по типу «совиного глаза». Как правило, подобные изменения сочетаются с очаговой инфильтрацией интерстиция мононуклеарами, впоследствии сменяющейся формированием неспецифического фиброза интерстиция и атрофии канальцев.

ОБСТРУКТИВНАЯ НЕФРОПАТИЯ

Морфологическая картина при обструктивной нефропатии представляет собой интерстициальный фиброз в сочетании с атрофией канальцев. Канальцы дилатированы, просвет их заполнен белковыми цилиндрами, содержащими белок Тамма–Хорсфалла. Характерной особенностью являются разрывы тубулярной базальной мембраны с выходом белка Тамма–Хорсфалла в интерстиций. Поражения клубочков вторичны и проявляются большим количеством атубулярных клубочков с перигломерулярным фиброзом и утолщением капсулы Боумена.

ПИЕЛОНЕФРИТ ТРАНСПЛАНТАТА

Хронический пиелонефрит трансплантата характеризуется формированием крупноочагового склероза интерстиция и атрофии канальцев по типу «щитовидной почки». Инфильтрация интерстиция нейтрофилами и явления тубулита могут присутствовать в той или иной степени в зависимости от активности процесса. Изменения в клубочках развиваются вторично по отношению к изменениям в тубуло-интерстициальном пространстве и характеризуются утолщением капсулы Боумена, явлениями ишемии капиллярных петель и тотальным либо сегментарным гломерулосклерозом различной степени выраженности. Часто эти изменения развиваются у пациентов с обструктивной нефропатией, везикоуретральным рефлюксом или возвратом почечнокаменной болезни в трансплантате.

ВОЗВРАТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Возвратная патология диагностируется при развитии в трансплантате морфологической картины, сходной с таковой в собственных почках. Существует широкий спектр патологий, как гломерулонефритов, так и метаболических заболеваний, способных рецидивировать в трансплантате, однако вероятность рецидива и его влияние на прогноз операции в значительной степени различаются [17, 42].

Наиболее часто встречающейся возвратной патологией в структуре причин поздней дисфункции трансплантата является IgA-нефропатия, будучи одной из наиболее частых причин развития тХПН в собственных почках и при этом характеризующейся высокой склонностью к рецидивированию после АТП. Вторым по частоте встречаемости из возвратных гломерулонефритов считается фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Несколько реже рецидивируют мембранопрлиферативный гломерулонефрит и мембранозная нефропатия. Причем эти гломерулонефриты могут развиваться в трансплантате не только как возвратная, но и как *de novo* патология. Вероятность рецидива тромботической микроангиопатии зависит прежде всего от типа ТМА в собственных почках и колеблется в диапазоне от 0–2% при классическом Д+ ГУС до почти 100% при семейных формах ТТП и атипичного ГУС в большинстве случаев, связанных с дефицитом циркулирующих факторов, таких как протеаза ADAMTS 13 (при ТТП) или фактор Н (при атипичном ГУС). Редкими вариантами возвратной патологии считается развитие волчаночного нефрита, анти-ГБМ нефрита и ANCA-ассоциированного васкулита.

Наиболее частой возвратной патологией, связанной с метаболическими нарушениями, является диабетическая нефропатия. Вероятность ее выявления напрямую зависит от времени, прошедшего с момента операции.

Первичная гипероксалурия, будучи редкой причиной развития ХПН в собственных почках, редко является и причиной дисфункции трансплантированной почки, однако при этом заболевании отмечается крайне высокая частота рецидива с последующей быстрой потерей функции трансплантата, достигающей 92% [11].

Во всех случаях развития возвратной патологии в трансплантате морфологическая картина характеризуется теми же особенностями, что и при соответствующем заболевании в нативных почках. При этом решающее значение для постановки диагноза имеют данные иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. В дальнейшем по мере прогрессирования процесса морфологическая картина приобретает все более неспецифические черты нефросклероза.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНЕЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

Таким образом, причиной дисфункции трансплантированной почки может быть широкий спектр патологий, отличающихся по своей природе, и лишь

проведение пункционной биопсии трансплантата позволяет в большинстве случаев определить характер, выраженность и давность изменений, что необходимо для определения оптимальной тактики ведения больного в каждом конкретном случае.

По данным различных авторов, проведение биопсии изменяет представление о диагнозе в 30–42% и требует коррекции проводимой ИСТ в 38–83% случаев [11]. По нашим собственным данным, полученным при анализе результатов биопсии пациентов с дисфункцией трансплантата в поздние сроки после АТП, изменение базовой ИСТ и перевод пациентов на принципиально другие классы препаратов были предприняты в 48%. Наиболее часто причиной конверсии было выявление острого либо активного хронического отторжения или нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина.

По общему представлению, при остром и активном хроническом отторжении трансплантата в поздние сроки после АТП терапевтические мероприятия, направленные на купирование активного аллоиммунного ответа (пульсы метилпреднизолона, антилимфоцитарные антитела, сеансы плазмафереза), как правило, не приводят к полному восстановлению функции трансплантата, что отрицательно сказывается и на его отдаленной судьбе. 10-летняя выживаемость трансплантатов у пациентов с поздними кризами отторжения составляет 28–45%, тогда как после раннего острого отторжения этот показатель составляет 80–86% [23, 46].

На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что такролимус эффективнее ЦиА предупреждает острое отторжение как в ранние, так и в поздние сроки после трансплантации почки [27, 38, 50]. Эти данные явились предпосылкой для разработки тактики конверсии с циклоспорина на такролимус в случаях уже развившегося позднего острого отторжения, независимо от морфологической картины последнего [6, 7, 23, 24]. Результаты такой конверсии, однако, противоречивы при тяжелых вариантах отторжения (гуморальное, смешанное клеточно-гуморальное отторжение, сосудистый тип клеточного отторжения) [5, 6, 28].

Показанием к конверсии можно считать и активное хроническое отторжение, которое диагностируется по характерной морфологической картине ХОТ в сочетании со свечением С4d на перитубулярных капиллярах либо с признаками острого отторжения. Однако в этих случаях эффективность конверсии во многом определяется выраженностью сопутствующего нефросклероза, присутствие которого делает почку более чувствительной к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина и лимитирует использование такролимуса в эффективной дозе.

С осторожностью следует назначать такролимус и пациентам с вирусным гепатитом из-за опаснос-

ти его активации. Различия в действии циклоспорина и такролимуса на процесс репликации вируса гепатита С были продемонстрированы *in vitro* [13]. Имеются также отдельные данные клинических наблюдений, свидетельствующие об активации гепатита С у пациентов, получающих такролимус [36].

У пациентов с сахарным диабетом решение о назначении такролимуса при остром отторжении должно приниматься индивидуально в каждом случае, так как, с одной стороны, такролимус обладает большим диабетогенным действием по сравнению с циклоспорином, с другой стороны, его использование позволяет снизить суммарную дозу кортикостероидов, также способствующих декомпенсации сахарного диабета.

Нефротоксичность ингибиторов кальцинейрина (CNI) является второй наиболее частой причиной изменения ИСТ, направленного на снижение дозы этих препаратов вплоть до полной их отмены. Подобная тактика позволяет добиться улучшения функции трансплантата у значительного числа пациентов. Так, по данным McKane, после снижения дозы/концентрации CNI на 50% и добавления микофенолатов значительное улучшение функции ПАТ наблюдалось в 52% случаев [31]. Однако, с другой стороны, подобная тактика приводит к снижению общей эффективности ИСТ, что может увеличить вероятность острого отторжения у этих пациентов. В то же время переход на ИСТ на базе ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус или эверолимус) позволяет значительно снизить дозу CNI либо полностью отказаться от их применения, сохраняя при этом высокую эффективность иммуносупрессии. Хотя многие авторы признают эту тактику наиболее перспективной в случаях выявления нефротоксичности CNI, исследования, позволяющие оценить отдаленные результаты такой конверсии, пока еще немногочисленны.

Сиролимус (рапамизин) и эверолимус (сертикан), имея сходную химическую структуру, различаются длительностью периода полувыведения (60 часов для рапамизина против 28 часов для сертикана). Соответственно, применение эверолимуса обеспечивает более быстрое достижение равновесной концентрации и более стабильную фармакокинетику.

При применении ингибиторов пролиферативного сигнала следует иметь в виду синергизм их действия с CNI, что требует обязательного снижения дозы последних во избежание их нефротоксичного эффекта. При этом последний проявляется слабее при использовании эверолимуса, что позволяет использовать его в комбинации с низкими дозами CNI, тогда как сиरोлимус чаще используют в качестве монотерапии [9].

Литературные данные о преимуществах и недостатках того или иного варианта конверсии на ИПС

неоднозначны. С одной стороны, использование ИПС без ингибиторов кальцинейрина (2-компонентная ИСТ, включающая сиरोлимус + КС) может приводить к ослаблению иммуносупрессивной эффективности и возрастанию частоты острого отторжения. С другой стороны, применяемая в таких случаях комбинация ИПС с микофенолатами потенцирует побочные эффекты и повышает вероятность осложнений терапии, в частности со стороны системы крови (лейкопения, анемия, панцитопения) и ЖКТ (диарея) [4, 26, 51].

Режимы ИСТ с сохранением ингибиторов кальцинейрина в низкой дозе (целевая концентрация циклоспорина C0 – 30–50 нг/мл, C2 – 250–350 нг/мл) в сочетании с эверолимусом (C0 – 3–8 нг/мл) в сравнении с полным отказом от CNI более надежно предупреждают развитие острого отторжения, не вызывая при этом тяжелых побочных эффектов [39, 40]. Однако в случаях далеко зашедшего склероза, занимающего более 50% почечной паренхимы, даже значительное снижение дозы CNI не позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование нефросклероза.

В этой связи особенно перспективными представляются подходы, направленные не столько на лечение клинически и морфологически манифестной CNI-нефротоксичности, сколько на предупреждение ее развития. По данным крупных исследований, в тех случаях, когда конверсия на терапию эверолимусом в сочетании с низкими дозами CNI была выполнена на ранних стадиях нефропатии (до развития выраженных склеротических изменений и дисфункции трансплантата), подобная тактика позволяет предупредить развитие CNI-нефротоксичности и прогрессирование нефросклероза [19]. Изучаются также возможность применения эверолимуса в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты и полным отказом от CNI [14, 44, 45].

Хотя использование эверолимуса в комбинации с низкой дозой циклоспорина обеспечивает достаточную иммуносупрессивную эффективность у пациентов с дисфункцией трансплантата, вызванной нефротоксичностью CNI, тем не менее переход на такой режим ИСТ должен применяться с осторожностью при сопутствующих нефротоксичности признаках острого отторжения, даже если речь идет лишь о пограничных изменениях.

Иммуносупрессия при нефросклерозе, вызванном действием неспецифических причин, весьма различается в различных центрах. Чаще всего в таких случаях предпочитают продолжение ИСТ на базе циклоспорина в сочетании с препаратами микофеноловой кислоты. При этом доза циклоспорина поддерживается на нижней границе терапевтического окна, а для торможения прогрессирования нефропатии целесообразно назначение ингибиторов

АПФ либо блокаторов рецепторов ангиотензина. С другой стороны, имеются данные о меньшем профиброгенном действии такролимуса по сравнению с циклоспорином [5, 8, 20, 21, 32, 33]. Наконец, учитывая большую чувствительность почки с признаками нефросклероза к нефротоксическому действию ингибиторов кальцинейрина, а также принимая во внимание большое значение этого механизма в формировании нефросклероза в трансплантате в целом, при неспецифическом нефросклерозе оправданным также является назначение ИСТ на основе эверолимуса [19, 25, 34]. Особенно эффективной такая тактика оказалась при ранней конверсии (в сроки 3–4 мес. после АТП) с целью профилактики хронической трансплантационной нефропатии.

В отношении возвратной и *de novo* патологии общепризнанных методов терапии не существует. В большинстве случаев базовая ИСТ не изменяется.

Таким образом, при своевременной морфологической верификации причины дисфункции трансплантированной почки изменение режима ИСТ, ставшее возможным благодаря появлению новых классов иммуносупрессантов, в совокупности с уже существующими подходами существенно расширяет возможности как профилактики, так и лечения поздней патологии трансплантата, что позволяет улучшить отдаленные результаты трансплантации почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шумаков В.И., Левицкий Э.Р., Порядин Н.Ф. Синдром отторжения при трансплантации почки. М.: Медицина, 1982. С. 106–107.
2. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и др. Трансплантация почки // Трансплантология / Под ред. Шумакова В.И. М.: Медицина, 1995. С. 194–196.
3. Томилина Н.А. Нефропатия отторжения (диагностика, клинические варианты течения, антикоагулянтно-антиагрегантная терапия) // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988. С. 38.
4. Abramowicz D., Hadaya K., Hassan M. et al. Conversion to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: risk factor for graft loss and severe side effects NDT (2008). Vol. 23. P. 3727–3729.
5. Baboolal K., Jones G.A., Janezik A. et al. Molecular and structural consequences of early renal allograft injury Kidney int. 2002. Vol. 61. P. 686–696.
6. Blume C., Hollenbeck M., Ivens K. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus Prevents Transplant Function Loss due to Acute Steroid-Resistant or Chronic Rejection in Renal Allograft Recipients // Transplantation Proceedings. 2001. 33. P. 3161–3163.
7. Briggs D., Dudley C., Pattison J. et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients // Transplantation. 2003. Vol. 75. № 12. P. 2058–2063.
8. Cantarovich D., Renou M., Megnigbeto A. Switching from Cyclosporine to Tacrolimus in Patients with Chronic Transplant Dysfunction or Cyclosporine-Induced Adverse Events // Transplantation. 2005. Vol. 79. P. 72–78.
9. Chapman J., O'Connell P., Nankivell B. Chronic renal allograft dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 3015–3026.
10. Colvin R.B., Cohen A.H., Saiontz H. et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation // J. of the American Society of Nephrology. Vol. 8. P. 1930–1941.
11. Colvin R.B., Nickeliet V. Renal transplant pathology // Jennette J.C. et al. (eds). Heptinstall's Pathology of the kidney. Philadelphia: Lippincott-Raven. 2006. P. 1348–1490.
12. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Hirsch H.H. et al. Histological patterns of polyomavirus nephropathy: correlation with graft outcome and viral load // Am. J. Transplant. 2004. Vol. 4. P. 2082–2092.
13. Fabrizi F., Bromberg J., Elli A. et al. Review article: hepatitis C virus and calcineurin inhibition after renal transplantation // Aliment Pharmacol Ther 2005. Vol. 22. P. 657–666.
14. Giron F., Baez Y., Niño-Murcia A. Conversion therapy to everolimus in renal transplant recipients: results after one year // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40 (3). P. 711–713.
15. Habib R., Zurowska A., Hinglais A. A specific glomerular lesion of the graft – allograft glomerulopathy // Kidney Int. 1993. Vol. 44. Suppl. 42. P. S104–S111.
16. Hamburger I. A reappraisal of the concept of organ «rejection», based on the study of homotransplanted kidneys // Transplantation. 1967. Vol. 5 (4). Suppl: 870–884.
17. Hariharan S., Savin V.J. Recurrent and *de novo* disease after renal transplantation: a report from the Renal Allograft Disease Registry // Pediatr. Transplant. 2004. Vol. 8 (4). P. 349–350.
18. Herzenberg A.M., Gill J.S., Djurjev O. et al. C4d deposition in acute rejection: an independent long-term prognostic factor // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 234–241.
19. Holdaas H., Bentdal O., Pfeffer P., Mjørnstedt L. et al. Early, abrupt conversion of *de novo* renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study // Clin Transplant. 2008. Vol. 22 (3). P. 366–371.
20. Hutchinson J.V. The role of TGF- β in transplant rejection Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (7A). P. 9S–11S.
21. Ji S.-M., Li L.-S., Sha G.-Z., Chen J.-S. et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus for Chronic Allograft Nephropathy Transplantation Proceedings. 2007. Vol. 39. P. 1402–1405.
22. Jordan M.L., Shapiro R., Vivas C. et al. Outcome of Tacrolimus Conversion Therapy for Renal Allograft Rejection: 5-year Follow-Up Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (7A). P. 81S–83S.
23. Joseph J.T., Kingsmore D.B., Junor B.J. et al. The impact of late acute rejection after cadaveric kidney transplantation // Clin Transplant. 2001. Vol. 15 (4). P. 221–227.
24. Kliem V., Radermacher J., Hiss M. et al. Conversion to Tacrolimus for Acute Corticosteroid- and Antibody-Re-

- sistant Rejection Following Kidney Transplantation // Transplantation Proceedings. 1999. Vol. 31 (Suppl 7A). P. 37S–40S.
25. Koch M., Mengel M., Poehner D., Nashan B. Effects of everolimus on cellular and humoral immune processes leading to chronic allograft nephropathy in a rat model with sensitized recipients // Transplantation. 2007. Vol. 83 (4). P. 498–505.
 26. Kreis H., Cisterne J.M., Land W., Wrammer L., Squifflet J.P., Abramowicz D. et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients // Transplantation. 2000. Vol. 69. P. 1252–1260.
 27. Margreiter R. Group Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study The Lancet. 2002. Vol. 359.
 28. Maroun T., Aubert P., Baron C. et al. Rejection therapy with tacrolimus in renal transplantation: preliminary results of a collaborative multicenter study in 45 patients // Transplant proceeding. 1998. Vol. 30. P. 2811–2812.
 29. Mauiyyedi S., Crespo M., Collins A.B. et al. Acute Humoral Rejection in Kidney Transplantation: II. Morphology, Immunopathology, and Pathologic Classification // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 779–787.
 30. Mauiyyedi S., Pelle P.D., Saidman S. et al. Chronic Humoral Rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. P. 574–582.
 31. McKane W., Kanganas C., Preston R. et al. Treatment of calcineurin inhibitor toxicity by dose reduction plus introduction of mycophenolate mofetil Transplantation Proceedings. 2001. Vol. 33. P. 1224–1225.
 32. Meier M., Nitschke M., Weidmann B. et al. Slowing the Progression of Chronic Allograft Nephropathy by Conversion from Cyclosporine to Tacrolimus: A Randomized Controlled Trial Transplantation. 2006. Vol. 81. № 7.
 33. Mohamed M., Robertson H., Booth T. et al. TGF- β Expression in renal transplant biopsies // A Comparative Study Between Cyclosporin-A and Tacrolimus Transplantation. 2000. Vol. 69 (5). P. 1002–1005.
 34. Morales J., Fierro A., Benavente D., Zehnder C., Ferrario M., Contreras L., Herzog C., Buckel E. Conversion from a calcineurin inhibitor-based immunosuppressive regimen to everolimus in renal transplant recipients: effect on renal function and proteinuria // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (3). P. 591–593.
 35. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. The natural history of chronic allograft nephropathy // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 2326–2333.
 36. Nanmoku K., Imaizumi R., Tojimbara T. et al. Effects of immunosuppressants on the progression of hepatitis C in hepatitis C virus-positive renal transplantation and the usefulness of interferon therapy // Transplant. Proc. 2008. Vol. 40 (7). P. 2382–2385.
 37. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): combination with reduced dose calcineurin inhibitors // Transplantation. 2005. Vol. 79 (9). P. S76–S79.
 38. Pascual J., Marce R., Burgos J. et al. One-Center Comparison Between Primary Immunosuppression Based on Neoral Cyclosporine and Tacrolimus for Renal Transplantation // Transplantation Proceedings. 2002. Vol. 34. P. 94–95.
 39. Pascual J. Everolimus in clinical practice-renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21 (3). P. 18–23.
 40. Racusen L.C. et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff-97 classification of renal allograft rejection // Am. J. Transplant. 2003. № 3. P. 708.
 41. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff-97 working classification of renal allograft pathology // Kidney Int. 1999. Vol. 55. P. 713–723.
 42. Ramos E.L., Tisher C.C. Recurrent disease in the kidney transplant // Am. J. Kidney Dis. 1994. Vol. 24. P. 142.
 43. Rotmans S., Collins A.B., Colvin R.B. C4d deposition in allograft: current concepts and interpretation // Transplantation reviews. 2005. Vol. 19. P. 65–77.
 44. Ruiz J.C., Sánchez A., Rengel M. Use of the new proliferation signal inhibitor everolimus in renal transplant patients in Spain: preliminary results of the EVERODATA registry // Transplant Proc. 2007. Vol. 39 (7). P. 2157–2159.
 45. Sánchez Fructuoso A., Ruiz San Millán J.C., Calvo N. Evaluation of the efficacy and safety of the conversion from a calcineurin inhibitor to an everolimus-based therapy in maintenance renal transplant patients // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39 (7). P. 2148–2150.
 46. Sijpkens Y.W., Doxiadis I.I., Mallat M.J. et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation // Transplantation. 2003. Vol. 75 (2). P. 204–208.
 47. Sis B., Dadras F., Khoshjou F. et al. Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 1444–1450.
 48. Solez K., Axelsen R.A., Benediktsson H. et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology // Kidney Int. 1993. Vol. 44. P. 411–422.
 49. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN') // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 21. № 3. P. 518–526.
 50. Trompeter R., Filler G., Webb N. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation // Pediatr Nephrol. 2002. Vol. 17. P. 141–149.
 51. Webster A.C., Lee V.W., Chapman J.R., Craig J.C. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Transplantation. 2006. Vol. 81 (9). P. 1234–1248.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА ЧАЗОВА

10 июня 2009 года директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской и Государственных премий, академик Российской академии наук и Российской академии медицинских наук Евгений Иванович Чазов отметил свой юбилей.

Прослеживая необыкновенную жизнь этого выдающегося человека, полную неумной энергии, открытий, да и просто трудовых будней, понимаешь, что ему дан огромный дар – дар жить и трудиться для других. Благодаря Евгению Ивановичу медицина нашей страны сделала огромный прорыв вперед. Более пятидесяти лет своей жизни он отдал кардиологии. Он сам является сердцем нашей медицины.

Блистательный ученый с мировым именем, выдающийся специалист-кардиолог, крупный организатор здравоохранения. Его исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний, и в первую очередь по проблеме тромбоза артериальных сосудов, являются бесценным вкладом в развитие экспериментальной и клинической кардиологии. Внедренный в клиническую практику метод тромболитика, безопасность которого Евгений Иванович испытал на себе, широко используется во всем мире и позволяет сохранять жизнь миллионам пациентов. Научные и организационные разработки по проблеме инфаркта миокарда легли в основу впервые созданной в мировой практике системы поэтапного лечения этого одного из самых распространенных заболеваний, что позволяет ежегодно возвращать к продуктивному профессиональному труду сотни тысяч таких больных.

Ученик академика Александра Леонидовича Мясникова, теперь он сам является основателем целой клинической школы. Созданная им система оказания помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями была признана лучшей в мире и является основой для совершенствования кардиологической помощи с учетом новых достижений современной науки.

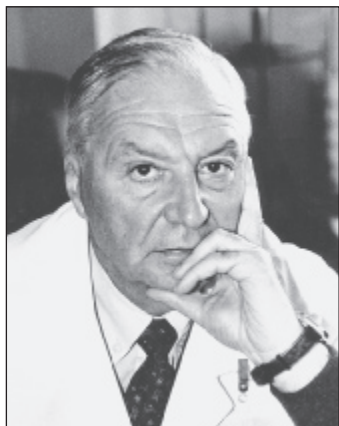
Большое место в научных исследованиях Евгения Ивановича заняли теоретические и практические вопросы в таких областях кардиологии, как атеросклероз, артериальная гипертензия, аритмология, восстановительное лечение, разработка новых антикоагулянтных и фибринолитических лекарственных средств, геннотерапевтических препаратов, блокаторов воспалительных процессов при атеросклерозе. Многие исследования, проводимые под его руководством, являются уникальными.

Академик РАН и РАМН, один из лучших министров здравоохранения СССР, организатор кардиологической службы в стране, начальник 4-го Главного управления Минздрава на протяжении более 20 лет, генеральный директор кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России. Этот список можно продолжить, как и список наград и званий.

Широко известна и международная деятельность Евгения Ивановича. В 1982 году в Москве он организовал и был президентом IX Всемирного конгресса кардиологов, Первой Международной конференции по превентивной кардиологии (Москва, 1985 г.), которая стала традиционной и проводится каждые четыре года в разных странах. В 1985 году вместе с профессором Лауном (США) они организовали и возглавили международное движение «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», удостоенное Нобелевской премии мира.

О заслугах Евгения Ивановича невозможно рассказать на одном листе бумаги, но они отпечатались в книге судеб многих тысяч людей, спасенных им. А это – лучшая награда для врача, отдавшего всю жизнь своей профессии. Евгений Иванович – Врач с большой буквы, для которого всегда был важен именно человек, его путь и здоровье.

Коллектив Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова во главе с директором Сергеем Владимировичем Готье, редакция нашего журнала желают Вам, дорогой Евгений Иванович, новых творческих успехов, крепкого здоровья, радости, бодрости духа, и конечно же, долгих-долгих лет жизни.



ПОЗДРАВЛЯЕМ БОРИСА АЛЕКСЕЕВИЧА КОНСТАНТИНОВА

27 августа 2009 года исполнилось 75 лет выдающемуся кардиохирургу, академику Российской академии медицинских наук, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату государственных премий и премий Правительства РФ, доктору медицинских наук, профессору Борису Алексеевичу Константинову.

На протяжении своей трудовой деятельности Борис Алексеевич постоянно вносит большой вклад в развитие здравоохранения нашей страны, в сохранение и приумножение лучших традиций отечественной школы сердечных хирургов.

Б.А. Константинов в 1952 году поступил в 1-й Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова, по окончании которого остался на кафедре оперативной хирургии под руководством академика В.В. Кованова. В последующие годы Борис Алексеевич работал научным сотрудником в Институте сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева. При его активном участии здесь было организовано и открыто первое в стране специализированное отделение для детей с пороками сердца, заведующим которого и стал будущий академик.

С 1968-го по 1988 год Б.А. Константинов руководил отделом хирургии сердца Российского научного центра хирургии РАМН имени академика Б.В. Петровского, а с 1988-го был его директором в течение двадцати лет.

Б.А. Константинов разработал оригинальную технику клапаносохраняющих операций на сердце, создал научно-организационные основы хирургической помощи детям раннего возраста, а также новые оригинальные искусственные клапаны и биопротезы сердца.

Став директором Центра хирургии и работая бок о бок со своим учителем академиком Б.В. Петровским, Борис Алексеевич успешно развил новые для Центра и для страны трансплантологические направления: он лично произвел успешную серию операций по пересадке сердца, под его руководством стала развиваться первая в РФ программа пересадки печени, в том числе уникальное направление пересадки фрагментов печени от живого родственного донора.

Борис Алексеевич обладает даром талантливого организатора и руководителя. В непростые 90-е годы XX века он смог не только сохранить научное ядро коллектива Центра хирургии, но и добиться роста научного потенциала. Были открыты три новых подразделения для разработки приоритетных научных направлений, повышения эффективности и качества оказания лечебной помощи. Под его началом стали выходить ежегодные издания научных сборников: «Анналы хирургии», «Итоги».

Он автор около 400 публикаций, в том числе 14 монографий.

В 1984 году Борис Алексеевич вместе с учениками сделал открытие новых свойств клапанно-аортального комплекса аорты человека. Борис Алексеевич имеет 15 изобретений.

Академик РАМН, член Президиума Российской академии медицинских наук, член президиума Правления Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, заместитель председателя правления Научного общества сердечно-сосудистых хирургов России, член Международного колледжа хирургов, член Международного общества сердечно-сосудистых хирургов, член Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, член редколлегии журнала «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия».

Лауреат Государственных премий СССР, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники за разработку и клиническое применение новых биотехнологий в сердечно-сосудистой хирургии (2001). Заслуженный деятель науки РФ (2003), лауреат премии Российской академии медицинских наук имени Н.И. Пирогова за переиздание уникального 4-томного атласа Н.И. Пирогова «Ледяная анатомия» (1998). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III степени, Дружбы народов, орденом Русской православной церкви Преподобного Сергия Радонежского III степени, золотой медалью «Выдающемуся хирургу мира»... Список наград и званий Бориса Алексеевича можно продолжить.

О жизни и трудовом пути такого выдающегося человека невозможно рассказать на одном листе, но мы с гордостью осознаем, что все дела и труды его направлены на созидание. Бывшие пациенты Бориса Алексеевича в день его рождения вспоминают любимого доктора, спасшего им жизни. А что может быть дороже благодарности человеческого сердца?

Коллектив редакции журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором членом корреспондентом РАМН, доктором медицинских наук, профессором С.В. Готьё поздравляет Бориса Алексеевича с днем рождения и желает ему крепкого здоровья, радости, бодрости духа, жизненного вдохновения, и конечно же, долгих-долгих лет жизни.



ПОЗДРАВЛЯЕМ ГЕОРГИЯ ПИНКУСОВИЧА ИТКИНА

В августе 2009 года исполнилось 70 лет доктору биологических наук, профессору, заведующему лабораторией биотехнических систем ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов», одному из ведущих специалистов в области создания аппаратов искусственного сердца и систем вспомогательного кровообращения, Иткину Георгию Пинкусовичу.

Георгий Пинкусович в 1963 г. окончил Московский авиационный институт. Начал свой трудовой путь инженером в конструкторском бюро А.Н. Туполева. А с 1966 г. перешел на работу в лабораторию искусственного сердца НИИКиЭХ, возглавляемую проф. В.И. Шумаковым, и с тех пор он работает в нашем институте над проблемой создания систем меха-

нической поддержки кровообращения. В 1975 году Г.П. Иткин защитил диссертацию на соискание степени кандидата технических наук, а в 1989 году – диссертацию на соискание степени доктора биологических наук, посвященную разработке и комплексному анализу методов и средств временного замещения сердца.

Под руководством Г.П. Иткина была разработана система автоматического управления искусственным сердцем с использованием математической модели системы кровообращения. Эта разработка позволила добиться длительного выживания телят с искусственным сердцем (теленки Олимп прожил 105 дней). В дальнейшем модель системы кровообращения была использована для анализа взаимодействия аппаратов вспомогательного кровообращения и сердечно-сосудистой системы в работах его учеников. Все достижения в экспериментах по длительной имплантации искусственного сердца телятам и в дальнейшем его клинической апробации в СССР и Польше для двухэтапной пересадки сердца непосредственно связаны с именем Г.П. Иткина.

Большой раздел научной деятельности Г.П. Иткина посвящен разработке методов и средств стендовых испытаний искусственного сердца и вспомогательных насосов. Г.П. Иткин участвовал в советско-американских исследованиях в области систем управления и стендовых исследований в рамках советско-американского межправительственного соглашения по искусственному сердцу. В этот период он тесно работал с выдающимися учеными мирового уровня из США, Японии, Европы – пионерами разработки искусственного сердца и аппаратов вспомогательного кровообращения В.И. Шумаковым, М. Дебеки, У. Кольфом, Р. Джарвиком, Т. Акутсу. Принимал участие в совместных работах с чехословацкими учеными и инженерами из университета им. Пуркинье (проф. Я. Вашку), с австрийскими учеными Венского университета (проф. В. Шима) и немецкими учеными Свободного университета Берлина (проф. К. Аффельд).

Последнее десятилетие под руководством профессора Г.П. Иткина активно трудится коллектив молодых исследователей, успешно решающих сложнейшие проблемы конструирования и создания экстракорпоральных и имплантируемых систем неппульсирующего потока на базе центробежных и осевых насосов. Также коллектив занимается вопросами разработки методов и средств медико-технических испытаний данных насосов. Под руководством Г.П. Иткина на данную тему выполнены 4 кандидатские диссертации. Одним из достижений коллектива является создание осевого насоса крови, находящегося на уровне лучших зарубежных образцов. В настоящее время проводятся стендовые испытания насоса, и в ближайшее время начнется этап предклинических испытаний.

Профессор кафедры электроэнергетических и электромеханических систем Московского авиационного института и кафедры живых систем Московского физико-технического института, Г.П. Иткин ведет активную преподавательскую деятельность, является академиком Медико-технической академии, членом Международного общества искусственных органов ISAO. Г.П. Иткин – автор более 140 научных работ, 48 патентов на изобретения, награжден знаком «Изобретатель СССР».

Поздравляем с юбилеем профессора Георгия Пинкусовича Иткина – ученого, учителя, прекрасного человека! Желаем здоровья, счастья, успехов в нелегкой, но так любимой им работе!



ПОЗДРАВЛЯЕМ БОРИСА ЛЕОНТЬЕВИЧА МИРОНКОВА

Исполнилось 60 лет доктору медицинских наук Борису Леонтьевичу Миронкову, врачу высшей категории, главному научному сотруднику отделения лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ.

Борис Леонтьевич Миронков окончил лечебный факультет Витебского мединститута, в 1975 году – аспирантуру Института биофизики МЗ СССР по специальности «фармакология» и в 1977 году успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 1984 г. Б.Л. Миронков защитил диплом в МВТУ им. Н.Э. Баумана по специальности «Медицинские приборы и аппараты».

С января 1984 года Борис Леонтьевич работает в НИИ трансплантологии и искусственных органов. Глубоко изучив проблемы хирургического лечения кардиологических больных, Б.Л. Миронков много времени посвящает научной и практической работе. Область научных интересов Бориса Леонтьевича затрагивает наиболее сложные проблемы кардиохирургии и кардиотрансплантологии. При его непосредственном участии внедрены в повседневную практику отделения, где он трудится, методы внутрисосудистого ультразвукового исследования, внутрисосудистая манометрия с термодилуцией, внутриаортальная баллонная контрпульсация, что на сегодняшний день является необходимым условием и залогом успеха в лечении тяжелых кардиологических больных.

С 1995 года Борис Леонтьевич Миронков успешно занимается коронарной ангиопластикой и выполнил более тысячи таких операций, в том числе пациентам с острым коронарным синдромом, тяжелым поражением сердечной мышцы, после трансплантации сердца. В 2000 году Борис Леонтьевич защитил докторскую диссертацию на тему: «Оценка функционального состояния миокарда и эффективности его реваскуляризации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца».

Борис Леонтьевич Миронков ведет огромную научно-исследовательскую работу и является автором более сотни трудов и соавтором нескольких монографий по проблемам трансплантологии и кардиологии, а также патента на принципиально новый метод оценки асинхронности миокарда, который открывает перспективы к пониманию многих патофизиологических процессов в сердце.

Под руководством Б.Л. Миронкова защищено пять кандидатских диссертаций. Борис Леонтьевич – член диссертационного совета, ответственный секретарь редколлегии и научный редактор журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», член правления Российского научного общества интервенционных кардиоангиологов.

Борис Леонтьевич с готовностью делится своим огромным опытом ученого и клинициста с молодым поколением медиков, он человек большой души, обладает незаурядным чувством юмора, что вместе с его добротой вызывает уважение и симпатию сотрудников и пациентов.

Свой юбилей Борис Леонтьевич встречает полным творческих замыслов и энергии. Коллектив сотрудников желает ему здоровья, удачи, успехов!

О ПОДГОТОВКЕ ПЕРВЫХ НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ОБЛАСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

PREPARING THE FIRST NATIONAL GUIDELINES FOR CLINICAL TRANSPLANTATION

Трансплантология – относительно молодая область клинической медицины. В действующей номенклатуре медицинских специальностей в нашей стране пока еще нет специальности «трансплантология». Однако *de facto* она существует, и появление такой специальности в номенклатуре – дело будущего. Одна из задач клиницистов-трансплантологов – создать и сформулировать практические рекомендации для врачей, которые в своей врачебной практике сталкиваются с пациентами – потенциальными реципиентами с развившейся необратимой недостаточностью сердца, почек, печени – и которые должны иметь представление о том, как вести этих больных с учетом перспективы последующей трансплантации. С другой стороны, реальностью сегодняшней медицины является длительное выживание пациентов, которым уже были пересажены донорские органы. В США более 20 000 человек живут с пересаженным сердцем. В нашей стране выживание реципиентов сердца составляет 17 лет. Это люди, достигающие полной социальной и физической реабилитации. Это означает, что они живут дома, работают, растят детей. Такие пациенты могут обращаться к врачам – кардиологам, терапевтам, гастроэнтерологам, нефрологам, педиатрам. Врач должен иметь возможность обратиться к специальному руководству по ведению таких больных в случае развития основного заболевания, а также в случаях коморбидных состояний.

До настоящего времени национальных рекомендаций в области трансплантологии не существовало. Нам представляется, что пришло время сформулировать рекомендации, основанные на профессиональных знаниях, обобщающих мировой и накопленный к настоящему времени российский опыт. Мы начали работу по их созданию.

Какие вопросы должны стать предметом рекомендаций в первую очередь? Очевидно, касающиеся лечения больных с тяжелой недостаточностью жизненно важных органов, показаний к трансплантации, включения в лист ожидания, а также наблюдения и лечения больных, получающих иммуносупрессивную терапию.

В 2009 г. была официально зарегистрирована Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Впрочем, указанная организация имеет более продолжительную историю, так как является преемником ранее существовавшего Общества трансплантологов.

Российское трансплантологическое общество призвано содействовать объединению усилий врачей, направленных на развитие трансплантологии, на профилактику и лечение заболеваний, требующих трансплантации органов и тканей.

В рамках работы конференции «Трансплантология, XXI век» планируется проведение совместного заседания профильной комиссии по трансплантации Минздравсоцразвития РФ, Пленума научного совета по трансплантологии и искусственным органам РФ и координационного совета Российского трансплантологического общества, где будет утвержден состав рабочей и экспертной групп по подготовке рекомендаций. Проекты рекомендаций будут опубликованы для широкого обсуждения профессиональным сообществом и после доработки будут приняты группой экспертов. Мы рассчитываем, что первые рекомендации могут быть представлены к утверждению уже на V съезде трансплантологов в ноябре 2010 года.



Председатель Общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», директор ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, член-корреспондент РАМН, профессор

С.В. Готье

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2009 ГОД

Дата	Мероприятие	Место проведения; организация, ответственная за проведение
2 октября	Всероссийская конференция «Трансплантология, XXI век» (к 40-летию ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»)	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)190-38-77 (499)190-53-41 e-mail: transplant2009@mail.ru
3–4 декабря	Всероссийская конференция «Инфекции в трансплантологии»	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)190-38-77 (499)190-53-41 e-mail: transplant2009@mail.ru



ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. CDS 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). **Фармгруппа:** Оксазолидиноны. **Спектр активности:** Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1–2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4–5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** ВЗРОСЛЫЕ: Внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10–14 дней. Инфекции кожи и мягких тканей – 400–600 мг внутрь/в/в каждые 12 ч 10–14 дней. Энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14–28 дней. ДЕТИ (с рождения до 12 лет): Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиваться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5538



Каждая линия поведает свою историю

Многолетний опыт применения Прографа показал, что препарат улучшает почечную функцию, снижает частоту хронического отторжения и увеличивает выживаемость трансплантатов.¹⁻⁶

Результаты исследований препарата с сопутствующими иммунодепрессантами подчеркивают центральную роль Прографа в иммуносупрессивной терапии после пересадки почки, печени и сердца. Более того, Програф создает условия для быстрого уменьшения дозы и отмены стероидных гормонов.⁷⁻⁹

Успех в трансплантологии, основанный на применении Прографа, открывает новые перспективы в жизни каждого больного.



Для успешного лечения
на долгие годы

1. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 2. M.A. Ake et al. Cyclosporin and tacrolimus in renal transplantation. *Transplant International* 1997; 10(1): 1-11. 3. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 4. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 5. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 6. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 7. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 8. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120. 9. Schemm T, Mollnes T. Long-term effects of tacrolimus and cyclosporine on renal transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk factors. *Transplant International* 2002; 15(11): 1118-1120.

Посмотрите, что происходит с размножающимся вирусом гепатита В при назначении препарата Бараклюд®



У пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, достигался неопределяемый* уровень вирусной нагрузки.¹⁻⁶

При лечении препаратом Бараклюд® в течение 48 недель – у 67% HBeAg-положительных и у 90% HBeAg-негативных пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, был достигнут неопределяемый* уровень вирусной нагрузки.¹

При длительном лечении в течение 96 недель – у 80% HBeAg-положительных и у 94% HBeAg-негативных пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, был достигнут неопределяемый* уровень вирусной нагрузки.^{1,2}

Отсутствие резистентности на 96-й неделе лечения энтекавиром у пациентов, ранее не получавших нуклеозиды, у которых не регистрировались ламивудин-резистентные мутации на исходном уровне^{1,6}

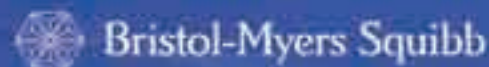
Так действует препарат Бараклюд®



* Концентрация ДНК ВГВ измерялась с помощью ПЦР-тест-систем COBAS Ampliscreen® (нижний предел обнаружения = 700 копий/мл)

† Общая частота ответа на лечение: Общая доля получавших лечение пациентов, у которых был зарегистрирован подтвержденный результат лечения

Литература: 1. Baraclude® (entecavir) Summary of Product Characteristics, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, June 2006; 2. Chang TT, Gish RG, deMan R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001-1010; 3. Lai CL, Shouval D, Lok A, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;354:1011-1020; 4. Chang TT, Chao YC, Sollano J, et al. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion in HBeAg(-) chronic hepatitis B (CHB) patients (study ETV-022). *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(s2): A88-A92 (Abstract 52); 5. Shouval D, Akama US, Hatala G, Kim C, Lai CL, Cheongue H, Chang TT, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol*. 2006;44 (suppl 2): Abstract 45; 6. Colonno R, Rossi R, Levine S, et al. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside-naïve patients with low frequency of resistance in lamivudine refractory patients. *Hepatology*. 2005;42(suppl):573-574.



Данная информация предназначена для врачей. Юридический адрес: ООО «Пфайзер-Медерс Сквирб», 105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9. Тел.: +7(495) 753 0267.

©2006 Bristol-Myers Squibb. Все права защищены.

Baraclude® является зарегистрированным товарным знаком компании Bristol-Myers Squibb, расположенной по адресу: 20001326 1H, Jersey, 2006.

Назначение рецепта



ТЯЖЁЛАЯ ИНФЕКЦИЯ

НАДЁЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

ВВ/Внутри
ЗИВОКС®
(линезолид)



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 29.04.2004, пр. 2 п. CDS 18/06/2003 ЗИВОКС®. Международное непатентованное название: линезолид (linezolid). Фармагруппа: Оксазолидиноны. Спектр активности: Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам. **ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения – 4,4-5,4 ч. Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией, такие как: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** ВЗРОСЛЫЕ. Внебольничная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10-14 дней. Госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10-14 дней. Инфекции кожи и мягких тканей – 400-600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 10-14 дней. Энтерококковые инфекции – 600 мг в/в или внутрь каждые 12 ч 14-28 дней. ДЕТИ (с рождения до 12 лет): Рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Отмечены следующие нежелательные явления, связанные с применением препарата Зивокс и развивавшиеся с частотой не менее 1%: боль в животе (в том числе спастическая), метеоризм, диарея, головная боль, кандидоз, тошнота, извращение вкуса, рвота, отклонения гематологических показателей (обратимая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения), отклонения показателей функции печени (общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза). Эти явления были в основном слабо или умеренно выраженными, ограниченной продолжительности, не зависели от дозы препарата и, как правило, не требовали прекращения лечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к линезолиду или любому компоненту, входящему в состав готовой лекарственной формы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Псевдомембранозный колит различной тяжести может развиваться на фоне применения почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, что следует иметь в виду при появлении диареи у пациента, получающего антибиотикотерапию. У некоторых пациентов, получающих линезолид, может развиваться обратимая миелосупрессия, что зависит от продолжительности терапии. В связи с этим необходимо контролировать клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие уровень гемоглобина, или количество тромбоцитов в крови, или их функциональные свойства, или получающих линезолид в течение более 2-х недель.



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 21
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5538

Реклама

10 - 09 - 01