

ISSN 1995-1191

# ВЕСТНИК

ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ  
И ИСКУССТВЕННЫХ  
ОРГАНОВ



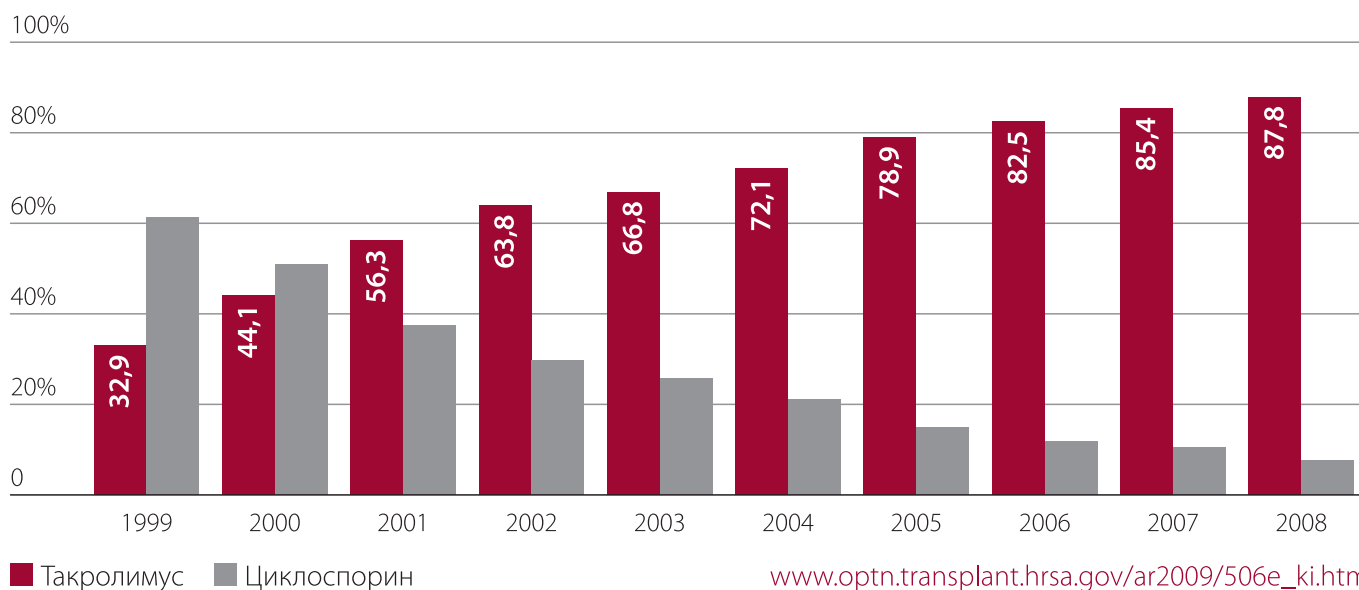
ТОМ XIV

№2-2012



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

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



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

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

 **ПРОГРАФ®**  
такролимус, капсулы

 **astellas** | **TRANSPLANT**

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

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ  
ОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

# ВЕСТНИК

## ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ

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

том XIV № 2–2012

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор – академик РАМН С.В. Готье**

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Адрес редакции:** Россия, 123182, Москва, ул. Щукинская, 1.

Тел. /факс +7 (499) 193 87 62

E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

Научно-электронная библиотека (НЭБ): <http://elibrary.ru>

# ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ

- Статья должна иметь визу руководителя и сопроводительное письмо учреждения (с круглой печатью).
- В конце статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, полностью указаны фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, точный почтовый адрес или e-mail, телефон лица, ответственного за переписку.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат 10–12 строк на русском и английском языках, ключевые слова, не более 5) присылается в редакцию в одном экземпляре.
- Статья (текст, рисунки и таблицы, подписи под рисунками, список литературы, реферат) должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 (210×297 мм), шрифт Times new Roman, размер не менее 12, через 1,5-ый 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 ГОСТ 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, ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова»,  
«Вестник трансплантологии и искусственных органов»  
E-mail: [vestniktranspl@gmail.com](mailto:vestniktranspl@gmail.com)

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

Присланные материалы не возвращаются.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации.

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

## Подписной индекс

в каталоге «Газеты и журналы» – **80248.**

Подписано к печати 07.06.12.

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](mailto:triada@stels.tver.ru)  
<http://www.triada.tver.ru>

Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».  
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46. Заказ 4310.

# СОДЕРЖАНИЕ

## СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ

Периоперационный период при трансплантации сердца с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка

*Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А., Потапенко И.Д., Ухренков С.Г., Кугунева Н.А.*

Прогностическое значение растворимой формы лиганда CD40 при трансплантации печени детям с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы

*Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Гичкун О.Е., Макарова Л.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Шмерко Н.П., Готье С.В.*

Сравнительный анализ растворимой формы лиганда CD40 у реципиентов сердца, получающих циклоспорин А и такролимус

*Шевченко О.П., Халилулин Т.А., Орлова О.В., Казаков Э.Н., Кормер А.А., Честухин В.В., МIRONKOV Б.Л.*

Оценка эффективности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у реципиентов почечного трансплантата

*Рядовой И.Г., Честухин В.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Гонтуар М.Г., МIRONKOV А.Б.*

Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденев В.А., Саитгареев Р.Ш., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*

Коррекция нарушений пищевого статуса у пациентов после трансплантации почки

*Зугова Е.А., КAGANOV Б.С., Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Кандидова И.Е., Мойсюк Я.Г., Шпитонков М.И.*

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Разрыв аневризмы брюшной аорты у пациента с почечным аллотрансплантатом

*Фадин Б.В., Лещенко И.Г., Ржаниников В.В., Андреев В.В., Гасников А.В., Гасников А.А., Костенецкий А.В., Саблин И.В.*

Случай успешного хирургического лечения констриктивного перикардита после трансплантации сердца

*Барбухатти К.О., Белаиш С.А., Якуба И.И., Яблонский П.П., Скопец А.А., Порханов В.А.*

# CONTENTS

## 5 EDITORIAL

### ORGAN TRANSPLANTATION

6 Perioperative period following heart transplantation with severe left ventricular hypertrophy  
*Poptsov V.N., Spirina E.A., Pchel'nikov V.V., Ilyin D.S., Ilyinskiy V.A., Potapenko I.D., Uchrenkov S.G., Kuguneva N.A.*

15 Prognostic value of soluble CD40 ligand after liver transplantation in children with congenital and hereditary diseases of hepatobiliary system  
*Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Gichkun O.E., Makarova L.V., Tsiurulnikova I.E., Akhaladze D.G., Shmerko N.P., Gautier S.V.*

20 Comparative analysis of soluble of CD40 ligand levels in heart recipients treated with cyclosporine A and tacrolimus  
*Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.A., Chestukhin V.V., Mironkov B.L.*

25 Performance evaluation of endovascular myocardium revascularization in renal transplant recipients  
*Ryadovoy I.G., Chestukhin V.V., Tomilina N.A., Kim I.G., Gontuar M.G., Mironkov A.B.*

32 Evaluation of the macromolecular structure of cardiac myocytes in patients with various forms of cardiomyopathy  
*Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Saitgareev R.Sh., Golts A.M., Zakharevich V.M., Gautier S.V.*

43 Correction of disturbances of the nutrition status in patients after kidney transplantation  
*Zuglova E.A., Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Alekseeva R.I., Kandidova I.E., Moysyuk Y.G., Shpironkov M.I.*

### CASE REPORTS

49 Rupture of abdominal aortic aneurysm in renal transplant patient  
*Fadin B.V., Leschenko I.G., Rzhannikov V.V., Andreev V.V., Gasnikov A.V., Gasnikov A.A., Kostenetskiy A.V., Sablin I.V.*

57 Successful surgical treatment of constrictive pericarditis after heart transplantation  
*Barbuhatti K.O., Belash S.A., Yakuba I.I., Yablonsky P.P., Skopets A.A., Porkhanov V.A.*

Успешная АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора пациенту высокого иммунологического риска  
*Сушков А.И., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Мойсюк Я.Г.*

Коррекция углеводного обмена при применении аппарата инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки  
*Новиков В.К., Ветлугина М.А., Мойсюк Я.Г.*

**РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

Длительная нормотермическая консервация лимбальных трансплантатов как способ повышения количества и активности ММСК-подобных лимбальных клеток  
*Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Сускова В.С., Сусков С.И., Диденко Л.В., Шевлягина Н.В., Кост Е.А.*

**ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**

Баланс взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток памяти как основа выработки устойчивой иммунной толерантности при пересадке органов (Анализ проблемы на примере трансплантации печени)  
*Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Крашенинников М.Е., Иванов И.М.*

Современная тактика иммуносупрессивной терапии как способ формирования толерогенной стратегии организма (на примере трансплантации печени)  
*Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Иванов И.М., Башкина Л.В., Никольская А.О.*

Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока  
*Иткин Г.П., Шохина Е.Г., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.*

Механизмы противoinфекционной функции врожденного иммунитета при трансплантации: роль Toll-подобных рецепторов  
*Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермакова Л.П., Габриэлян Н.И.*

**ЮБИЛЕИ**

Поздравляем Анатолия Михайловича Гранова  
Поздравляем Владимира Алексеевича Порханова  
Поздравляем Викторию Сергеевну Сускову  
Поздравляем Гурама Германовича Ахаладзе  
Поздравляем Нину Андреевну Онищенко  
Поздравляем Екатерину Васильевну Яновскую

63 Successful ABO-incompatible kidney transplantation from living-related donor in high-sensitized patient.  
*Sushkov A.I., Borovkova N.V., Doronina N.V., Moysyuk Y.G.*

72 Correction of carbohydrate metabolism by using the apparatus of insulin therapy in patients with diabetes mellitus after renal transplantation  
*Novikov V.K., Vetlugina M.A., Moysyuk Y.G.*

**REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES**

77 Long-term (of many days) normothermal limbal grafts preservation as a method of quantity and activity increase of MMSC-like limbal cells  
*Borzenok S.A., Onischenko N.A., Tonaeva Kh.D., Komakh Y.A., Suskova V.S., Suskov S.I., Didenko L.V., Shevlyagina N.V., Kost E.A.*

**LITERATURE REVIEWS**

86 The balance of effector and regulatory memory cell interactions as a base for producing of steady immune tolerance state after organ transplantation (Analysis of problem at the liver transplantation example)  
*Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O., Krashennnikov M.E., Ivanov I.M.*

98 The modern immunosuppressive tactics as a way for inducing of tolerogenic strategy after liver transplantation (analysis of the problem status)  
*Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Krashennnikov M.E., Ivanov I.M., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O.*

110 Features of long-term mechanical circulatory support with continuous-flow pump  
*Itkin G.P., Shokhina E.G., Shemakin S.Y., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Gautier S.V.*

116 Mechanisms of antiinfectious functions of innate immunity: role of toll-like receptors  
*Suskov S.I., Glebova M.V., Suskova V.S., Onischenko N.A., Ermakova L.P., Gabrielyan N.I.*

**ANNIVERSARY**

124 Granov Anatoliy Mikhaylovich  
125 Vladimir Alekseevich Porkhanov  
126 Viktoria Sergeevna Suskova  
128 Akhaladze Guram Germanovich  
129 Nina Andreevna Onischenko  
130 Ekaterina Vasilievna Yanovskaya

## *Глубокоуважаемые коллеги!*

Трансплантология – одна из бурно развивающихся областей клинической медицины и медицинской науки. Несмотря на относительную молодость, отечественная трансплантология имеет свою историю со знаменательными и памятными датами. Одну из таких дат следует отметить особенно: в этом году исполняется 25 лет со дня первой успешной трансплантации сердца человеку в нашей стране. Имя первой россиянки, которой были подарены годы полноценной жизни с донорским сердцем – Александра Шалькова. Знаменательное событие произошло 12 марта 1987 года: академик В.И. Шумаков блестяще выполнил эту операцию в Институте трансплантологии и искусственных органов, который теперь, будучи преобразован в Федеральный научный центр, носит имя этого великого врача и ученого.

25 лет – это целая история. Сегодня в России трансплантация сердца осуществляется в специализированных учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга, Краснодара, Екатеринбурга, Новосибирска. Половина всех трансплантаций сердца в нашей стране выполняется в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова, который по-прежнему остается лидером в осуществлении трансплантологической помощи, в развитии научных направлений, связанных с трансплантологией и искусственными органами, в подготовке кадров и повышении их квалификации в этой сложной и многогранной области.

Успешная пересадка комплекса «сердце–легкие», улучшение ближайших клинических результатов за счет совершенствования периоперативного ведения пациентов, в том числе с использованием систем вспомогательного кровообращения, создание отечественной имплантируемой системы вспомогательного кровообращения («искусственный левый желудочек»), успешные операции ретрансплантации сердца, трансплантации сердца от АВО-несовместимого донора – вот неполный перечень вопросов, повседневно решаемых в нашем Центре и позволяющих составить представление о развитии и современном состоянии проблемы клинической трансплантации сердца.

Активно разрабатываются научные проблемы, связанные с трансплантацией сердца и направленные на решение ключевых задач трансплантологии – понимание глубинных механизмов взаимоотношений трансплантата и реципиента, пролонгирование функции трансплантата в организме реципиента.

Трансплантация сердца сегодня позволяет достигать длительного выживания и полноценной реабилитации пациентов. Россияне, живущие с донорским сердцем, успешно учатся, работают, создают семьи. Отрадно отметить, что в этом году одна из пациенток, которой Валерий Иванович Шумаков 8 лет назад пересадил донорское сердце, в свою очередь, подарила миру новую жизнь, став счастливой матерью здорового малыша.

Сердечно-сосудистые заболевания, приводящие к тяжелой сердечной недостаточности, остаются серьезной и нерешенной проблемой во всех развитых странах мира. Трансплантация сердца – один из неотъемлемых путей борьбы с этой проблемой. Хочется пожелать всем нам успехов и оптимизма на этом трудном пути.

*С уважением  
главный редактор журнала  
академик РАМН*



*С.В. Готье*

## ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А.,  
Потапенко И.Д., Ухренков С.Г., Кугунева Н.А.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Дефицит донорских сердец делает допустимым ТС от доноров с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) больным, нуждающимся в неотложной пересадке сердца. Настоящее исследование проводилось с целью выявления особенностей тактики кондиционирования сердечных доноров, анестезиологического пособия и периоперационной интенсивной терапии при трансплантации донорского сердца с толщиной миокарда левого желудочка 1,5 сантиметра и более. В исследование включили 10 больных (2 женщины и 8 мужчин) в возрасте 26–62 ( $44 \pm 3$ ) года с высоким риском летального исхода вследствие быстрого прогрессирования основного заболевания и возможного развития жизнеугрожающих полиорганных, инфекционных, тромбоэмболических и других осложнений. Исследование продемонстрировало, что требуется около 3 суток для восстановления адекватной насосной функции трансплантированного сердца с ГМЛЖ, после чего течение посттрансплантационного периода не отличается от реципиентов без ГМЛЖ донорского сердца. У реципиентов с ГМЛЖ применили более высокие ( $p < 0,05$ ) дозировки адреналина и допамина. Кардиотоническая терапия была более ( $p < 0,05$ ) длительной по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ. Инфузию левосимендана (100 нг/кг/мин) в качестве меры лекарственной поддержки насосной функции сердечного трансплантата использовали у 4 (40%) из 10 реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см. В 50% ( $n = 5$ ) наблюдений потребовалась механическая поддержка кровообращения (во всех случаях ВАБК). 30-дневная выживаемость реципиентов после ТС с ГМЛЖ составила 90%. Таким образом, применение комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление адекватной насосной функции сердечного трансплантата и коррекцию мультиорганных нарушений, делает возможным успешное выполнение пересадки сердца с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см реципиентам, нуждающимся в неотложной трансплантации.

*Ключевые слова: трансплантация сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка.*

## PERIOPERATIVE PERIOD FOLLOWING HEART TRANSPLANTATION WITH SEVERE LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

*Poptsov V.N., Spirina E.A., Pchelnykov V.V., Ilyin D.S., Ilyinskiy V.A., Potapenko I.D.,  
Uchrenkov S.G., Kuguneva N.A.*

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

Use donor hearts with left ventricular hypertrophy (LVH) is controversial. This category of heart recipients has increasing risk of early graft failure. We proposed that heart transplantation (HT) with LVH  $\geq 1.5$  cm may be successful if performed in selective category patients from alternate transplant list. This study included 10 patients (2 female and 8 male) at the age 26–62 ( $44 \pm 3$ ), who needed urgent HT. This study showed that recipients with LVH  $\geq 1.5$  cm demanded more high and long inotropic support with adrenalin and dopamine, more frequent use of levosimendan infusion (in 40% of cases) and intraaortic balloon conterpulsation (in 50% of cases). However we didn't observed any difference in survival rate (90.0% vs 89.0%) and ICU time ( $4.8 \pm 0.6$  days vs  $4.1 \pm 0.4$  days) between HT recipients with and without LVH. Our study showed that HT from donor with LVH  $\geq 1.5$  cm may be performed in patients, demanding urgent HT, with acceptable early posttransplant results.

*Key words: heart transplantation, left ventricular hypertrophy.*

*Статья поступила в редакцию 12.03.12 г.*

*Контакты: Попцов Виталий Николаевич, д. м. н., зав. отделом реанимации и анестезиологии*

*Тел. 8 906 740 11 84, e-mail: poptsov\_vit@mail.ru*



## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) на сегодняшний день остается наиболее эффективным методом лечения больных с необратимыми приобретенными и врожденными заболеваниями сердца, сопровождающимися развитием тяжелой застойной сердечной недостаточности и высоким риском летального исхода. Недостаточное количество донорских сердец ограничивает выполнение ТС всем нуждающимся в данной операции больным, что диктует необходимость максимально разумного использования донорского пула [10]. Дефицит донорских сердец делает допустимым ТС от доноров с расширенными критериями (субоптимальные доноры), в том числе с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), определенным категориям потенциальных реципиентов, включаемых в так называемый «альтернативный лист» [14].

Единого мнения о целесообразности использования донорских сердец с ГМЛЖ в настоящее время нет. Более ранние исследования показали, что ТС с ГМЛЖ  $\geq 1,2$  см сопряжена с риском развития осложнений как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационных периодах [3]. Однако недавно опубликованные зарубежные исследования продемонстрировали удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты ТС донорского сердца с толщиной миокарда ЛЖ 1,2–1,4 см больным, нуждавшимся в неотложной трансплантации [7]. При этом не исключается и возможность выполнения ТС и с более выраженной ГМЛЖ [7].

Необходимо отметить, что исследований, посвященных особенностям периоперационного периода, включая кондиционирование сердечного донора, анестезиологическое пособие, интра- и послеоперационную интенсивную терапию при ТС с выраженной ГМЛЖ, как в отечественной, так и в доступной зарубежной литературе мы не встретили.

В последнее время в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» существенно возросло количество ежегодно выполняемых ТС, в том числе накоплен определенный опыт выполнения ТС с ГМЛЖ определенным категориям реципиентов.

**Целью** настоящего исследования явилось выявление особенностей тактики проведения кондиционирования сердечных доноров, анестезиологического пособия и периоперационной интенсивной терапии при трансплантации донорского сердца с толщиной миокарда левого желудочка 1,5 см и более.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа ТС с ГМЛЖ в ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» началась с сентября 2008 г. За

анализируемый период реализации программы ТС в Центре (09.2008 – 12.2011) выполнили 119 ТС.

В исследование включили 10 больных (2 женщины и 8 мужчин) в возрасте от 26 до 62 ( $44 \pm 3$ ) лет. Основной предтрансплантационной патологией являлись: дилатационная кардиомиопатия ( $n = 3$ ), рестриктивная кардиомиопатия ( $n = 2$ ), ишемическая болезнь сердца ( $n = 5$ ). Выраженность ХСН соответствовала IIА ( $n = 1$ ) и IIБ ( $n = 9$ ) стадии по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и функциональному классу III ( $n = 1$ ) и IV ( $n = 9$ ) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Неотложность выполнения ТС в соответствии с алгоритмом UNOS соответствовала IA ( $n = 2$ ), IB ( $n = 6$ ) и II ( $n = 2$ ) классу.

Основным показанием к выполнению трансплантации сердца с толщиной миокарда 1,5 и более сантиметров считали высокий риск неблагоприятного, или летального исхода, при продолжении нахождения потенциального реципиента в листе ожидания вследствие прогрессирования основного заболевания, риска развития жизнеугрожающих полиорганых, инфекционных, тромбоэмболических и других осложнений. При этом подразумевали, что в данный клинический момент выполнение неотложной ТС с ГМЛЖ для жизни пациента более выгодно, чем ожидать ТС без ГМЛЖ.

Кроме того, дополнительными показаниями для выполнения ТС с ГМЛЖ считали: отказ пациента от применения методов вспомогательного кровообращения в случае прогрессирования основного заболевания и ХСН; наличие массы тела свыше 110 кг и/или 0 (I) группы крови у потенциального реципиента, что удлиняло срок ожидания сердца без ГМЛЖ от донора с соответствующими антропометрическими размерами и/или совместимого по групповой принадлежности.

Критериями приемлемости донорского сердца с толщиной миокарда 1,5 и более сантиметров для последующей трансплантации считали:

- 1) продолжительность атонической комы не более 1 суток;
- 2) отсутствие у донора данных за ушиб (контузию) миокарда, клинически значимую артериальную гипоксемию; кратковременные, но эффективные реанимационные мероприятия; артериальную гипотензию с систолическим АД  $\leq 70$  мм рт. ст. продолжительностью менее 30 мин;
- 3) отсутствие ЭКГ-признаков ишемического повреждения миокарда;
- 4) наибольшая дозировка допамина в период, предшествовавший смерти головного мозга, и во время кондиционирования не более 7,5 мкг/кг/мин;
- 5) отсутствие нарушений локальной сократимости миокарда, эксцентрической гипертрофии мио-

- карда с обструкцией выходного тракта левого желудочка, атеросклеротического поражения аортального клапана с систолическим градиентом более 10 мм рт. ст.;
- б) фракция изгнания левого желудочка более 65% на фоне инфузии допамина в дозировке не более 7,5 мкг/кг/мин;
  - 7) СИ > 3,0 л/мин/м<sup>2</sup> по данным исследования центральной гемодинамики с помощью катетера типа Свана–Ганза (если применялся с целью уточнения гемодинамического статуса донора);
  - 8) уровень Na<sup>+</sup> крови ≤ 155 ммоль/л;
  - 9) уровень тропонина Т не более 1,0 нг/мл;
  - 10) уровень предсердного натрийуретического пептида не более 300 пг/мл;
  - 11) отсутствие признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным визуального и пальпаторного исследования коронарных артерий.

Гемодинамический вариант дисфункции сердечного трансплантата (преимущественно правожелудочковый, бивентрикулярный или преимущественно левожелудочковый) устанавливали в соответствии с классификацией, разработанной в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» [1].

Для выявления особенностей периоперационного периода у данной категории реципиентов сердца провели сравнительный анализ с реципиентами, у которых толщина миокарда левого желудочка донорского сердца составила 1,2 см и менее (n = 83).

Статистическую обработку данных исследования выполнили с помощью коммерческих компьютерных программ (Биостатистика, Statistica). Рассчитывали средние арифметические величины (M) и стандартные ошибки средних (m). При нормальном распределении для оценки достоверности использовали t-критерий Стьюдента. Для проверки гипотезы о независимости переменной строки и переменной столбца в таблицах сопряженности (2 × 2) использовали точный критерий Фишера. Достоверными считали различия p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 10 (8,3%) из 120 донорских сердец, трансплантированных в период с 01.09.2008 по 31.12.2011, имелись эхокардиографические признаки выраженной (≥1,5 см) гипертрофии миокарда левого желудочка. Распределение донорских сердец в зависимости от толщины миокарда ЛЖ представлено на рисунке.

У всех 10 обследованных пациентов имелись одно или несколько показаний к неотложной ТС, в том числе и с наличием ГМЛЖ: предтрансплантационное применение вспомогательного кровообращения методом внутриаортальной баллонной контрпульсации – ВАБК (n = 3), прогрессирование органной дисфункции (n = 2); длительная кардиотоническая терапия (n = 7); высокий риск тромбоэмболических осложнений в связи с наличием тромба в полости левого предсердия (n = 1) и левого желудочка (n = 1); длительное (более 12 месяцев) нахождение в листе ожидания (n = 7); наличие подходящего по антропометрическим данным (вес донора/вес реципиента > 0,80) мульторганного донора для потенциального реципиента с массой тела >100 кг (n = 3); группа крови реципиента 0 (I).

Возраст доноров (9 мужчин и 1 женщина) составил 19–49 (39 ± 3) лет (табл. 1). Решение о приемлемости использования донорских сердец с ГМЛЖ для последующей трансплантации принималось на основании данных ЭКГ (отсутствие острой ишемии миокарда), инвазивных показателей системной и легочной гемодинамики (в том числе у 6 сердечных доноров с помощью катетера Свана–Ганза и термодилуционного определения сердечного выброса), ЭХОКГ (ФИ более 50%, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца, нарушений локальной сократимости миокарда), отсутствия лабораторных признаков повреждения (тропонин Т – 0,79 ± 0,04 нг/л) и клинически значимой дисфункции миокарда (BNP – 132 ± 11 нг/л).

Максимальная дозировка допамина за время кондиционирования доноров составила 4,8 ± 0,3 мкг/кг/мин (см. табл. 1). В процессе кондицио-

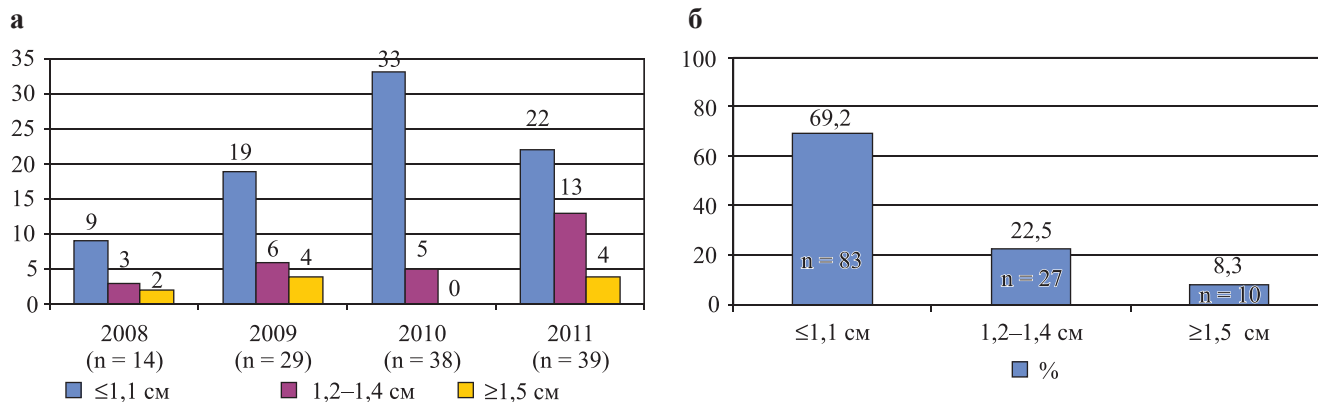


Рис. Распределение донорских сердец в зависимости от толщины миокарда левого желудочка (2008–2011 гг., ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»)

Таблица 1  
**Клиническая характеристика сердечного донора с толщиной миокарда левого желудочка  $\geq 1,5$  см (n = 10)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	19–49 (39 ± 3)
Пол:	
мужчины	9
женщины	1
Причина смерти головного мозга:	
ОНМК по геморрагическому типу	3
САК	3
ЧМТ	2
разрыв аневризмы сосуда головного мозга	2
ИВЛ, сут	2,1 ± 0,8
Атоническая кома, сут	0,8 ± 0,1
Нь, г/л	12,5 ± 0,5
Общ. белок, г/л	64 ± 4
Na+ крови, ммоль/л	149 ± 2
Тропонин Т, нг/мл	0,79 ± 0,04
BNP, нг/мл	132 ± 11
АДер., мм рт. ст.	83 ± 4
ЧСС, уд./мин	79 ± 3
ЦВД, мм рт. ст.	7 ± 2
ДЛА ср., мм рт. ст. (n = 6)	18 ± 3
ЗДЛА, мм рт. ст. (n = 6)	10 ± 2
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,2 ± 0,2
Допамин (начало кондиционирования), мкг/кг/мин	4,8 ± 0,3
Допамин (окончание кондиционирования), мкг/кг/мин	3,1 ± 0,5

*Примечание:* САК – субарахноидальное кровоизлияние, ЧМТ – черепно-мозговая травма, BNP – мозговой натрийуретический пептид, ЦВД – центральное венозное давление, ДЛА ср. – среднее давление легочной артерии, ЗДЛА – заклинивающее давление легочной артерии, СИ – сердечный индекс

Таблица 2  
**Эхокардиографические показатели сердечного донора с толщиной миокарда левого желудочка  $\geq 1,5$  см (n = 10)**

Показатель	Значение
Аорта, см	3,0 ± 0,1
Левое предсердие, см	3,8 ± 0,2
Правый желудочек, см	2,7 ± 0,2
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0 ± 0,2
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,1 ± 0,1
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	121 ± 8
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	42 ± 4
Ударный объем ЛЖ, мл	79 ± 4
ФИ ЛЖ, %	68 ± 1
МЖП, см	1,5–2,0 (1,63 ± 0,04)
ЗСЛЖ, см	1,5–1,9 (1,62 ± 0,03)

*Примечание:* ФИ ЛЖ – фракция изгнания ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ

нирования дозировка допамина была снижена до 2–4 мкг/кг/мин. СИ составил 3,2–3,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Во всех случаях имелись ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Данные ЭХОКГ-исследования доноров: КДР ЛЖ 4,6–5,6 (5,0 ± 0,2) см, КДО ЛЖ 91–145 (121 ± 8) мл, МЖП 1,5–2,0 (1,63 ± 0,04) см, ЗСТ ЛЖ 1,5–1,9 (1,62 ± 0,03) см, ФИ ЛЖ 63–74 (68 ± 1)% (табл. 2). Консервацию сердечного трансплантата обеспечивали консервирующим раствором «Кустадиол» (3–4 л). Во всех наблюдениях ТС выполнена по биатриальной методике.

Продолжительность ишемии миокарда составила 115–198 (152 ± 11) мин и не отличалась от реципиентов с толщиной миокарда ЛЖ  $\leq 1,2$  см (табл. 3). При этом ИК было более ( $p < 0,05$ ) продолжительным – 117–237 (173 ± 9) мин, что было обусловлено большей (почти в 2 раза,  $p < 0,05$ ) длительностью интервала между снятием зажима с аорты и окончанием ИК, который потребовался для достижения адекватного восстановления насосной функции сердечного трансплантата и гемодинамических условий для полного прекращения ИК.

Наиболее характерным для данной категории реципиентов была высокая ( $p < 0,05$ ) частота (в 70% наблюдений) развития преимущественно левожелудочкового варианта дисфункции сердечного трансплантата (см. табл. 3). На всех этапах посттрансплантационного наблюдения у реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см выявили более высокие ( $p < 0,05$ ) значения ЗДЛА по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ (табл. 4). Также отметили худшие ( $p < 0,05$ ) показатели насосной функции сердечного трансплантата – сердечного индекса (СИ) в первые 2 суток после ТС и медленный прирост индексированного ударного объема (ИУО) по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ (табл. 4). Начиная с 3-х посттрансплантационных суток у реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см среднее значение СИ составило 2,9 и более л/мин/м<sup>2</sup>, что указывало на постепенное улучшение насосной функции сердечного трансплантата. К этому этапу наблюдения дозировки адреналина существенно ( $p < 0,05$ ) уменьшились, наметилась отчетливая тенденция к снижению дозировок допамина.

Сравнительный анализ выявил более длительное ( $p < 0,05$ ) применение и более высокие ( $p < 0,05$ ) дозировки адреналина и допамина на большинстве этапов раннего посттрансплантационного наблюдения у пациентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см (табл. 4). По величине дозировок добутамина достоверного различия выявлено не было. Продолжительность кардиотонической терапии также была более длительной у реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см (см. табл. 3).

Дополнительно в качестве медикаментозной поддержки насосной функции сердечного трансплантата у всех реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см ис-

Таблица 3

**Периоперационный период у реципиентов с толщиной миокарда  
левого желудочка <1,2 см (n = 83) и ≥1,5 см (n = 10)**

	Толщина миокарда левого желудочка донорского сердца	
	<1,2 см	≥1,5 см
Количество наблюдений	83	10
Ишемия трансплантата, мин	158 ± 5	152 ± 11
ИК, мин	135 ± 6	173 ± 9*
Интервал «снятие зажима с аорты – окончание ИК», мин	61 ± 6	101 ± 8*
<i>Вариант дисфункции сердечного трансплантата, %</i>		
правожелудочковый	34	10
бивентрикулярный	66	20 <sup>#</sup>
левожелудочковый	0	70 <sup>#</sup>
Левосимендан, %	12	40 <sup>#</sup>
Посттрансплантационное применение ВАБК, %	9	50 <sup>#</sup>
Послеоперационная ИВЛ, ч	5,1 ± 0,8	20,3 ± 2,5*
Активизация на операционном столе, %	68	20 <sup>#</sup>
Постоянные методы ЗПТ, %	16	50 <sup>#</sup>
SOFA, наибольший балл	5,3 ± 0,3	8,2 ± 0,5*
Продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ, сут	4,1 ± 0,4	4,8 ± 0,6
Продолжительность кардиотонической терапии в раннем посттрансплантационном периоде, сут	7,2 ± 0,7	11,4 ± 0,9*
30-дневная выживаемость, %	89	90

Примечание: \* – достоверность отличия, p < 0,05; <sup>#</sup> – достоверность отличия, p < 0,05 (точный критерий Фишера)

Таблица 4

**Показатели центральной гемодинамики (M ± m) в раннем периоде  
после трансплантации сердца  
у реципиентов с толщиной миокарда ЛЖ ≥1,5 см (n = 10) и <1,2 см (n = 83)**

Показатель	Толщина миокарда левого желудочка, см	Стоп ИК	Конец операции	Послеоперационный период				
				1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
АД ср., мм рт. ст.	<1,2	77 ± 3	81 ± 2	84 ± 3	88 ± 4*	85 ± 3*	88 ± 3*	92 ± 2*
	≥1,5	74 ± 4	77 ± 4	79 ± 5	83 ± 5	84 ± 4	85 ± 4	87 ± 3*
ЧСС, уд./мин	<1,2	118 ± 1	113 ± 2*	112 ± 2*	110 ± 2*	110 ± 3*	109 ± 3*	105 ± 3*
	≥1,5	115 ± 3	114 ± 2	113 ± 3	107 ± 4	108 ± 3	107 ± 4	101 ± 6*
ДПП, мм рт. ст.	<1,2	10,8 ± 0,8	10,6 ± 0,6	9,8 ± 0,7	10,3 ± 0,8	10,0 ± 0,6	9,1 ± 0,5	8,5 ± 0,7
	≥1,5	10,6 ± 0,6	10,4 ± 0,8	9,9 ± 0,6	9,5 ± 0,7	9,2 ± 0,5	8,7 ± 0,6	8,6 ± 0,9
ДЛАСр., мм рт. ст.	<1,2	23,2 ± 1,4	22,9 ± 0,9	21,2 ± 1,2	20,5 ± 1,1	20,1 ± 0,9	19,3 ± 1,0	18,7 ± 1,2*
	≥1,5	26,7 ± 1,9	26,2 ± 1,6	25,7 ± 1,7	24,3 ± 1,7	24,1 ± 1,8	23,2 ± 1,4	22,7 ± 1,6
ЗДЛА, мм рт. ст.	<1,2	9,3 ± 0,7	10,7 ± 0,5	10,6 ± 0,7	10,1 ± 0,5	10,5 ± 0,5	9,5 ± 0,7	9,2 ± 0,7
	≥1,5	14,9 ± 1,1 <sup>#</sup>	14,1 ± 0,8 <sup>#</sup>	14,6 ± 0,9 <sup>#</sup>	14,1 ± 0,8 <sup>#</sup>	13,8 ± 0,7 <sup>#</sup>	13,5 ± 0,5 <sup>#</sup>	13,3 ± 0,6 <sup>#</sup>
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	<1,2	3,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1	3,4 ± 0,1	3,3 ± 0,2	3,3 ± 0,1	3,3 ± 0,2	3,2 ± 0,2
	≥1,5	2,6 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,7 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,8 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,8 ± 0,2 <sup>#</sup>	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,2	3,0 ± 0,1
ИУО, мл/м <sup>2</sup>	<1,2	26,3 ± 1,4	29,2 ± 1,1	30,4 ± 1,4*	30,0 ± 1,3*	30,0 ± 1,2*	30,3 ± 1,1*	30,5 ± 1,3*
	≥1,5	22,6 ± 1,2	22,8 ± 1,4 <sup>#</sup>	24,8 ± 1,1	26,2 ± 1,5	26,9 ± 1,5	28,0 ± 1,3*	29,7 ± 1,4*
ИОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup>	<1,2	1708 ± 127	1706 ± 132	1745 ± 114	1883 ± 136	1838 ± 118	1912 ± 110	2088 ± 113*
	≥1,5	1951 ± 141	1967 ± 167	1977 ± 133	2100 ± 149	2063 ± 136	2034 ± 132	2091 ± 141
ИОЛСС, дин·с·см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup>	<1,2	358 ± 25	295 ± 23	249 ± 20*	252 ± 19*	233 ± 20*	238 ± 18*	237 ± 16*
	≥1,5	363 ± 17	358 ± 19	317 ± 14*	291 ± 13*	250 ± 21*	259 ± 12*	251 ± 14*

Примечание: \* – достоверность отличия (p < 0,05) по сравнению с этапом «стоп ИК», <sup>#</sup> – достоверность отличия между группами в пределах одного этапа наблюдения.

Таблица 5

**Кардиотоническая терапия ( $M \pm m$ ) в раннем периоде после трансплантации сердца у реципиентов с толщиной миокарда ЛЖ  $\geq 1,5$  см ( $n = 10$ ) и  $< 1,2$  см ( $n = 83$ )**

Показатель	Толщина миокарда левого желудочка, см	Стоп ИК	Конец операции	Послеоперационный период				
				1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Адреналин, нг/кг/мин	$< 1,2$	$67 \pm 4$	$42 \pm 3^*$	$27 \pm 4^*$	$12 \pm 2^*$	0	0	0
	$\geq 1,5$	$87 \pm 5$	$74 \pm 6^\#$	$59 \pm 5^{*\#}$	$29 \pm 3^{*\#}$	$18 \pm 3^*$	0	0
Допамин, мкг/кг/мин, или добутамин, мкг/кг/мин	$< 1,2$	$8,4 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,4^*$	$4,1 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,3^*$
	$\geq 1,5$	$13,6 \pm 1,2^\#$	$12,7 \pm 0,8^\#$	$10,2 \pm 0,7^\#$	$9,4 \pm 0,6^\#$	$8,1 \pm 0,6^{*\#}$	$5,7 \pm 0,5^{*\#}$	$5,2 \pm 0,5^{*\#}$

*Примечание:* \* – достоверность отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с этапом «стоп ИК», # – достоверность отличия между группами в пределах одного этапа наблюдения.

пользовали модифицированную глюкозо-инсулин-калиевую смесь как компонент метаболической терапии миокардиальной недостаточности.

Инфузию левосимендана (100 нг/кг/мин) в качестве меры лекарственной поддержки насосной функции сердечного трансплантата применили у 4 (40%) из 10 реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см, что отражало большую ( $p < 0,05$ , точный критерий Фишера) потребность в данном виде кардиотонической терапии по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ, у которых частота применения препарата составила 12%.

В 50% ( $n = 5$ ) наблюдений для поддержания насосной функции сердечного трансплантата было достаточным применение медикаментозной терапии, в другой половине наблюдений потребовалась механическая поддержка кровообращения (во всех случаях ВАБК). В 2 из 5 наблюдений с целью оптимизации функции сердечного трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде сочли целесообразным превентивное (предтрансплантационное) назначение ВАБК реципиентам, у которых планировалась трансплантация сердца с толщиной миокарда ЛЖ 1,7 и 2,0 см и предполагалось развитие значимой левожелудочковой дисфункции сердечного трансплантата. Целью превентивного применения ВАБК явилось создание гемодинамических условий для восстановления функциональных возможностей левого желудочка на начальном этапе функционирования сердечного трансплантата.

Продолжительность послеоперационного применения ВАБК составила 1,5–4 ( $3,3 \pm 0,8$ ) суток.

У реципиентов с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см отметили более напряженное течение раннего посттрансплантационного периода, который характеризовался более значимыми ( $p < 0,05$ ) проявлениями мультиорганной дисфункции, большей ( $p < 0,05$ ) продолжительностью послеоперационной ИВЛ и соответственно меньшей ( $p < 0,05$ ) частотой выполнения ранней активизации, большей ( $p < 0,05$ ) потребностью в

применении методов постоянной заместительной почечной терапии по сравнению с реципиентами без ГМЛЖ (см. табл. 3). Однако на фоне постепенной стабилизации функции сердечного трансплантата отметили стойкий регресс полиорганной дисфункции, что в определенной мере предопределило сходную продолжительность послеоперационного лечения в условиях ОРИТ и частоту неблагоприятных (летальных) исходов между реципиентами с ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см и с ее отсутствием. 30-дневная выживаемость реципиентов после ТС составила 89% (ГМЛЖ  $\geq 1,5$  см) и 90% (без ГМЛЖ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сохраняющийся значимый дефицит донорских сердец при высокой потребности в ТС диктует необходимость рационального использования донорского пула. В сложившихся условиях разумное расширение («либерализация») критериев органного донорства может в определенной мере способствовать устранению дефицита донорских сердец и развитию программы ТС.

В последнее время многие научные исследования и публикации посвящены непосредственным и отдаленным результатам ТС от доноров с расширенными критериями: возраст старше 45–55 лет; наличие сопутствующей, но потенциально исправимой патологии клапанного аппарата сердца, коронарных артерий; сниженной систолической функции ЛЖ, значимого (более 20%) несоответствия между весом донора и реципиента, наличие у донора сахарного диабета и серопозитивного гепатита С [4, 14, 20].

Одним из возможных путей расширения программы ТС представляется использование донорских сердец с ГМЛЖ [7, 12]. Как показывает отечественный и зарубежный опыт, доля потенциальных и эффективных доноров, смерть головного мозга у которых наступила вследствие его нетравматического поражения, составляет приблизительно

35–55% [17, 18]. Частыми причинами, приводящими к нетравматическому генезу смерти головного мозга, являются: субарахноидальное кровоизлияние, геморрагический и ишемический инсульт, разрыв аневризмы сосуда головного мозга. Приблизительно у половины (46%) из этой категории доноров при жизни имела артериальная гипертензия, сопровождавшаяся развитием разной степени выраженности ГМЛЖ [13]. По мнению отдельных авторов, именно доноры с ГМЛЖ могут явиться одним из потенциальных источников донорских сердец, который может частично удовлетворить высокие потребности в ТС [7]. Однако целесообразность использования сердец от доноров с ГМЛЖ остается одним из спорных и не до конца изученных вопросов современной кардиоторакальной трансплантологии [19].

Важными аргументами в пользу невыполнения ТС с ГМЛЖ является повышенный риск возникновения первичной дисфункции сердечного трансплантата вследствие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [5, 13]. Считается, что донорские сердца с ГМЛЖ менее толерантны к ишемическому повреждению и для них более критичным является срок и тщательность соблюдения протокола консервации. В этой связи трансплантационные центры, занимающиеся реализацией программы ТС с ГМЛЖ, особое внимание обращают на минимизацию срока консервации донорского сердца с ГМЛЖ с целью уменьшения риска функционального и морфологического повреждения сердечного трансплантата. Другим важным аспектом ТС с ГМЛЖ, который может негативно влиять на ее результативность, является более старший возраст сердечных доноров:  $35,3 \pm 12,0$  против  $29,6 \pm 11,9$  года [7],  $36,5 \pm 12,7$  против  $31,0 \pm 11,8$  года [9]. В исследовании Marelli D. и соавт. средний возраст доноров с ГМЛЖ составил 47 лет [13]. В связи с этим необходимо учитывать повышенный риск атеросклеротического поражения коронарных артерий и сопутствующей ИБС у более возрастных доноров с ГМЛЖ. Анализ течения отдаленного периода после ТС с ГМЛЖ выявил худшие показатели выживаемости реципиентов, раннее развитие болезни коронарных артерий [9].

Наиболее критичным является выраженность ГМЛЖ донорского сердца. В норме толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) не превышает 1,2 см [2]. По рекомендациям American Society of Echocardiography под ГМЛЖ подразумевают утолщение МЖП и ЗСЛЖ в 1,2 и более сантиметров [11]. В соответствии с этими же рекомендациями выделяют несколько степеней ГМЛЖ: от незначительной (1,2–1,3 см), до умеренной (1,4–1,7 см) и выраженной (свыше 1,7 см) [11]. На ГМЛЖ приходится приблизительно 40% ЭХОКГ-нарушений, выявляемых

у сердечных доноров [15]. Необходимо учитывать, что у доноров на фоне гиповолемии и сниженных объемных показателей ЛЖ могут определяться завышенные значения толщины МЖП и ЗСЛЖ, что может привести к гипердиагностике наличия («псевдогипертрофия») и выраженности ГМЛЖ и ограничению использования донорских сердец для последующей трансплантации [6]. Для более объективной оценки рекомендуют производить повторное эхокардиографическое исследование с целью определения истинной толщины миокарда на фоне адекватного уровня преднагрузки и объемных показателей ЛЖ, а также под контролем показателей центральной гемодинамики с помощью термодилуционного катетера типа Свана–Ганза [16].

Ранее проведенные исследования выявили худшие результаты выживаемости реципиентов как в раннем, так и отдаленном периодах после ТС с ГМЛЖ 1,4–1,5 и более сантиметров [3, 13]. В связи с этим выполнение ТС с ГМЛЖ более 1,3 см признается целесообразным только потенциальным реципиентам, нуждающимся в экстренной или неотложной ТС или включенным в так называемый «альтернативный лист» на ТС, и неоправданно у больным со стабильным предтрансплантационным состоянием [9]. ISHLT (2010 год), рекомендуя сдержанный подход к ТС с ГМЛЖ, не дает четких показаний и противопоказаний для ее выполнения [19].

Более поздние исследования продемонстрировали сходные непосредственные и отдаленные результаты трансплантации донорского сердца без ГМЛЖ и с толщиной миокарда 1,2–1,7 см. В исследовании Golland S. и соавт. у 62 (14,5%) из 427 реципиентов была выполнена ТС с ГМЛЖ [7]. При этом 53% доноров с ГМЛЖ имели толщину миокарда ЛЖ от 1,3 до 1,7 см, а в 5% наблюдений толщина миокарда ЛЖ превысила 1,7 см. Представленный авторами опыт показывает, что при минимизации сроков консервации, использовании донорских сердец без нарушения систолической функции ЛЖ и без признаков ишемического повреждения миокарда от доноров более молодого возраста результативность ТС с ГМЛЖ в раннем и отдаленном посттрансплантационных периодах не отличается от результатов ТС с нормальной толщиной миокарда ЛЖ [7]. По мнению Golland S. и соавт., при наличии имеющегося дефицита донорских сердец выполнение ТС с ГМЛЖ оправдано при строгом соблюдении принципа «субоптимальный донор – субоптимальный или urgentный реципиент» [7]. На перспективность выполнения ТС с ГМЛЖ указывают данные, показывающие возможность обратного ремоделирования ЛЖ донорского сердца в посттрансплантационном периоде, сопровождающегося уменьшением массы миокарда ЛЖ, выраженностью или полным регрессом ГМЛЖ [8].

В связи с вышеперечисленным нами были разработаны и приняты соответствующие критерии отбора реципиентов и доноров для реализации программы ТС с ГМЛЖ. Разработанный протокол подразумевал целесообразность выполнения ТС с ГМЛЖ при невозможности дальнейшего ожидания подходящего донорского сердца без ГМЛЖ у потенциальных реципиентов с крайне высоким риском смерти при их дальнейшем нахождении в листе ожидания и при наличии других отягчающих обстоятельств (масса тела свыше 110 кг, 0 (I) группа крови). Особое внимание уделяли функциональной и морфологической пригодности донорского сердца с ГМЛЖ к последующей трансплантации: оптимальные показатели систолической функции ЛЖ (ФИ ЛЖ более 60%) при невысоких дозировках кардиотонической поддержки; отсутствие по данным электрокардиографического, эхокардиографического и биохимического (маркеры миокардиального повреждения) исследований признаков ишемического повреждения миокарда, поражения клапанного аппарата сердца и ассиметрической гипертрофии с обструкцией выходного тракта ЛЖ, отсутствие расхождения в антропометрических показателях донора и реципиента. Важным считали методическую точность проведения ЭХОКГ-исследования у донора со смертью головного мозга и наличием ГМЛЖ. Учитывая возможность псевдогипертрофии миокарда ЛЖ или завышенных показателей ГМЛЖ на фоне выраженной гиповолемии, проводили повторное ЭХОКГ и расчет толщины МЖП и/или ЗСЛЖ после волемиической нагрузки и достижения целевого значения уровня ЦВД/ДПП в 6–8 мм рт. ст. В 6 (60%) из 10 наблюдений для оценки функционального состояния донорского сердца сочли целесообразным выполнение контроля гемодинамики с помощью термодилуционного катетера типа Свана–Ганза, что признается оправданным у доноров высокого риска [16]. Важным считали отсутствие выраженной гипернатриемии, завышенных значений тропонина (более 1,0 нг/мл) и предсердного натрий-уретического пептида (более 300 пг/мл) при принятии решения о пригодности донорского сердца с ГМЛЖ.

Несмотря на наличие исследований, посвященных результатам ТС с ГМЛЖ, ни в одном из них не обсуждались особенности ведения реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде, в частности тактики проведения анестезиологического пособия, интра- и послеоперационной интенсивной терапии. В проведенном нами исследовании было показано, что течение раннего периода после ТС с ГМЛЖ характеризуется постепенным, более отсроченным восстановлением адекватной насосной функции сердечного трансплантата, что на раннем этапе после реперфузии требуется более пролонги-

рованное параллельное ИК, более значимая кардиотоническая терапия, более высокая потребность в методах вспомогательной поддержки кровообращения (в частности ВАБК) и в применении левосимендана по сравнению с реципиентами с нормальной толщиной миокарда ЛЖ донорского сердца. Нами было показано, что наиболее частым вариантом дисфункции сердечного трансплантата с ГМЛЖ является преимущественно левожелудочковый тип, для стойкого разрешения которого требуется около 3 суток. Дальнейшее послеоперационное течение не отличается от такового у реципиентов с нормальной толщиной стенки ЛЖ.

С более длительным временем ИК и более напряженным восстановлением адекватной насосной функции донорского сердца с ГМЛЖ связываем большую длительность послеоперационной ИВЛ, выраженность мультиорганных нарушений и потребность в методах заместительной почечной терапии у данной категории реципиентов сердца. Однако при методически правильном ведении реципиентов сердца с ГМЛЖ на фоне восстановления насосной функции пересаженного сердца наступает стойкое восстановление основных органных функций у донора, и дальнейшее течение посттрансплантационного периода не отличается от аналогичного у реципиентов без ГМЛЖ.

Нам представляется перспективной методика превентивной (дооперационной) постановки ВАБК с целью обеспечения механической поддержки как собственного (в предперфузионном периоде), так и трансплантированного (в постперфузионном периоде) сердца с выраженной (более 1,7 см) ГМЛЖ. Предложенный нами методический подход, возможно, способствовал более быстрым темпам восстановления функции донорского сердца у реципиентов со столь выраженной ГМЛЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выполнение трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 и более сантиметров представляется перспективным у больных, нуждающихся в неотложной пересадке сердца.

Наиболее характерным для данного типа трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 и более сантиметров является преимущественно левожелудочковый вариант дисфункции сердечного трансплантата.

Ранний период после трансплантации сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка ( $\geq 1,5$  см) характеризуется более напряженным восстановлением адекватной насосной функции сердечного трансплантата, что может потребовать пролонгирования ИК, более частого применения вспомога-

тельной поддержки кровообращения методом внутриаортальной баллонной контрпульсации, более длительной и более значимой кардиотонической поддержки, включая использование левосимендана, и более продолжительной послеоперационной ИВЛ.

В среднем требуется около 3 суток для восстановления адекватной насосной функции трансплантационного сердца с толщиной миокарда левого желудочка 1,5 и более сантиметров, после чего течение посттрансплантационного периода не отличается от реципиентов без гипертрофии миокарда сердечного трансплантата.

Применение комплекса лечебных мероприятий, направленных на восстановление адекватной насосной функции сердечного трансплантата и коррекцию мультиорганных нарушений, делает возможным успешное выполнение пересадки сердца с гипертрофией миокарда левого желудочка 1,5 и более сантиметров реципиентам, нуждавшимся в неотложной трансплантации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Попцов В.Н., Воронина О.В., Готье С.В.* Кардиотоническая и вазоактивная терапия при трансплантации сердца. М., 2011. С. 27–35.
2. *Рыбакова М.К., Мутькова В.В.* Эхокардиография в таблицах и схемах // М.: Видар-М., 2010. С. 43.
3. *Aziz S., Soine L.A., Lewis S.L. et al.* Donor left ventricular hypertrophy increases risk for early graft failure // *Transpl. Int.* 1997. Vol. 10 (6). P. 446–450.
4. *Blanche C., Kamlot A., Blanche D.A.* Heart transplantation with donors fifty years of age and older // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 123. P. 810–805.
5. *Chen J.M., Russo M.J., Hammond K.M. et al.* Alternative waiting list strategies for heart transplantation minimize organ donor utilization // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 80. P. 224–228.
6. *Di Segni E., Preisman S., Ohad D.G. et al.* Echocardiographic left ventricular remodeling and pseudohypertrophy as markers of hypovolemia // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1997. Vol. 10. P. 926–936.
7. *Goland S., Czer L.S., Kass R.M. et al.* Use of cardiac allografts with mild and moderate left ventricular hypertrophy can be safely used in heart transplantation to expand the donor pool // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51 (12). P. 1214–1220.
8. *Grant S.C., Rahman A.N., Brooks N.H.* Regression of left ventricular hypertrophy in a transplanted heart. *Br. Heart J.* 1992. Vol. 68 (1). P. 55–57.
9. *Kuppahally S.S., Valantine H.A., Weisshaar D. et al.* Outcome in cardiac recipients of donor hearts with increased left ventricular wall thickness // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7 (10). P. 2388–2395.
10. *Laks H., Marelli D., Fonarow G.C. et al.* Use of two recipient lists for adults requiring heart transplantation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 125. P. 49–59.
11. *Lang R.M., Biering M., Devereux R.B. et al.* Recommendation for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.* 2006. Vol. 7. P. 79–108.
12. *Lima B., Rajagopal K., Petersen R.P. et al.* Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation // *Circulation.* 2006 Jul 4. Vol. 114 (1 Suppl). P. I27–32.
13. *Marelli D., Laks H., Fazio D. et al.* The use donor hearts with left ventricular hypertrophy // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2000. Vol. 19. P. 496–503.
14. *Patel J., Kobashigawa J.A.* Cardiac transplantation: the alternate list and expansion of the donor pool // *Curr. Opin. Cardiol.* 2004. Vol. 19. P. 162–165.
15. *Sopko N., Shea K.J., Ludrosky K. et al.* Survival is not compromised in donor hearts with echocardiographic abnormalities // *J. Surg. Res.* 2007. Vol. 143 (1). P. 141–144.
16. *Stoica S.C., Satchithananda D.K., Charman S. et al.* Swan–Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2002. Vol. 21 (6). P. 615–622.
17. *Taylor D.O., Edwards L.B., Boucek M.M. et al.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third Official Adult Heart Transplantation Report – 2006 // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2006. Vol. 25. P. 869–879.
18. *Taylor D.O., Stenhlik J., Edwards L.B.* Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplantation Report – 2009 // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2009. Vol. 28. P. 1007–1022.
19. The International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 1: Peri-operative Care of the Heart Recipients. Use of Donors with Pre-existing Cardiac Abnormalities // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2010. Vol. 29. P. 914–956.
20. *Zaroff G.J., Rosengard B.R., Armstrong W.F. et al.* Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2002. Vol. 21. P. 1153–1160.



## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ЛИГАНДА CD40 ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ С ВРОЖДЕННЫМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Шевченко О.П.<sup>1</sup>, Цирульникова О.М.<sup>1</sup>, Гичкун О.Е.<sup>1, 2</sup>, Макарова Л.В.<sup>1</sup>, Цирульникова И.Е.<sup>1</sup>, Ахаладзе Д.Г.<sup>1</sup>, Шмерко Н.П.<sup>1</sup>, Готье С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», кафедра клинической лабораторной диагностики, г. Москва

В исследование включено 67 детей с циррозом печени в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы в возрасте от 4 до 36 месяцев, 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 24 месяцев и 38 доноров фрагмента печени в возрасте от 18 до 56 лет. Уровень sCD40L до трансплантации ( $3,3 \pm 2,2$  нг/мл) не отличался от такового у здоровых детей того же возраста, но был выше, чем у взрослых – родственных доноров печени ( $4,1 \pm 2,3$  нг/мл и  $1,07 \pm 1,1$  нг/мл соответственно,  $p < 0,01$ ). У реципиентов с исходно высоким ( $\geq 3,3$  нг/мл) уровнем sCD40L риск развития дисфункции трансплантата выше (RR = 2,1,  $p < 0,0029$ ), чем в группе без таковой. Уровень sCD40L, определяемый на этапе дотрансплантационного обследования, имеет прогностическое значение в качестве предиктора развития дисфункции пересаженной печени.

*Ключевые слова:* растворимая форма лиганда CD40, трансплантация печени.

## PROGNOSTIC VALUE OF SOLUBLE CD40 LIGAND AFTER LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES OF HEPATOBILIARY SYSTEM

Shevchenko O.P.<sup>1</sup>, Tsiurulnikova O.M.<sup>1</sup>, Gichkun O.E.<sup>1, 2</sup>, Makarova L.V.<sup>1</sup>, Tsiurulnikova I.E.<sup>1</sup>, Akhaladze D.G.<sup>1</sup>, Shmerko N.P.<sup>1</sup>, Gautier S.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The aim of the study was to evaluate plasma levels of sCD40L in children before and after living donor liver transplantation (LDLT) and its prognostic value with postoperative course. The study included 67 children with end-stage liver disease (ESLD), aged from 4 to 36 months before and after LDLT, 25 healthy children aged from 7 to 24 months and 38 adult living-related liver donors, aged from 18 to 56 years.

In children with ESLD pre-transplant plasma level of sCD40L ( $3.3 \pm 2.2$  ng/ml) did not differ in children with and without liver disease but were significantly higher in patients with end-stage liver disease than in donors ( $4.1 \pm 2.3$  ng/ml and  $1.07 \pm 1.1$  ng/ml, resp.,  $p < 0.01$ ).

Graft dysfunction frequency was significantly higher in recipients with high sCD40L level ( $\geq 3.3$  ng/ml). A measurement of pre-transplant sCD40L concentrations might be useful to identify patients with ESLD at high risk for graft dysfunction development.

*Key words:* soluble CD40 ligand, pediatric liver transplantation.

Статья поступила в редакцию 05.04.12 г.

**Контакты:** Гичкун Ольга Евгеньевна – врач диагностической лаборатории.

Тел. 8 926 182 62 30, e-mail: GichkunOE@gmail.com

Трансплантация печени – эффективный метод лечения, позволяющий получать хорошие клинические результаты у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью в терминальной стадии. В России программа родственной трансплантации печени детям успешно выполняется с 1997 года [1]. Развитие клинической трансплантологии делает актуальными задачи, связанные с прогнозированием и наблюдением за течением послеоперационного периода, желательным с использованием неинвазивных методов. В последние годы к числу изучаемых биохимических и иммунологических маркеров, позволяющих осуществлять мониторинг посттрансплантационного периода у реципиентов солидных органов, относят маркеры активации клеток иммунной системы [3, 4].

Ко-стимулирующая сигнальная система CD40-CD40L играет важную роль в механизмах иммунной регуляции, в частности активации Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих и эндотелиальных клеток [2, 3, 10, 14]. Лиганд CD40 (CD40L) является трансмембранным гликопротеидом семейства факторов некроза опухолей. Описана активация гена CD40L и экспрессия белка при хроническом отторжении почки и остром отторжении сердечного трансплантата [5, 6]; экспрессия CD40L в нормальной ткани и стабильных трансплантатах печени практически не выявляется. При хроническом отторжении трансплантата печени CD40L обнаруживается на поверхности купферовских клеток и макрофагов [7, 8, 12]. Основным источником циркулирующей в крови растворимой формы CD40L (sCD40L) – активированные Т-лимфоциты и тромбоциты [13].

Целью настоящей работы явился анализ содержания и динамики sCD40L в плазме крови детей, страдающих врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы до и после трансплантации печени и возможности использования этого биомаркера для прогнозирования и наблюдения за течением посттрансплантационного периода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 67 детей в возрасте от 4 до 36 ( $14 \pm 6$ ) месяцев в терминальной стадии печеночной недостаточности в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, 32 мальчика и 35 девочек. Обследовано также 38 взрослых родственных доноров фрагмента печени, из них 22 мужчины и 16 женщин в возрасте от 18 до 56 ( $37 \pm 19$ ) лет. Группу сравнения составили 25 детей без патологии печени, в возрасте от 7 до 24 ( $14 \pm 7$ ) месяцев, проходивших плановое диспансерное обследование после лечения по поводу перенесенного дисбактериоза кишечника.

Основными заболеваниями, приведшими к циррозу печени, были атрезия желчевыводящих путей – у 42 детей, болезнь Байлера – у 8, синдром Алажилия – у 11 детей, синдром Кароли – у 6 пациентов. Всем пациентам была выполнена ортотопическая трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора. Все пациенты получали 2–3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус или циклоспорин А.

В качестве материала для исследования использована плазма крови, которую получали до трансплантации, на 5–7, 12–15 и 24–34-е сутки после операции.

Плановое обследование включало общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение активности ферментов печени, анализ коагулограммы, измерение концентрации такролимуса и циклоспорина, вирусологическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, заведующий – к. м. н. В.Ю. Абрамов) и бактериологическое (в бактериологической лаборатории, заведующая – д. м. н. Н.И. Габриэлян) исследования. Всем пациентам выполняли УЗИ органов брюшной полости. Помимо рутинных биохимических исследований в плазме крови пациентов с помощью иммуноферментного метода измеряли концентрацию sCD40L, sCD30, sFas и sFasL (BenderMedSystems, Австрия), неоптерина (IBL, Германия). Анализ концентрации С-реактивного белка проводили методом иммунотурбидиметрии (Diasys, Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS 15.0 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по t-критерию Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) и по U-критерию Манна–Уитни (непараметрические данные). Для оценки связи количественных и качественных признаков рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки составляла менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей, страдающих циррозом печени вследствие врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы, уровень sCD40L составил  $3,3 \pm 2,2$  нг/мл и не отличался от такового у детей без патологии печени ( $4,1 \pm 2,3$  нг/мл). У здоровых взрослых – родственных доноров печени уровень sCD40L был достоверно ниже, чем у детей с печеночной недостаточностью и здоровых детей того же возраста (рис. 1). Вероятно, обнаруженный

факт является признаком возрастных различий в уровнях этого биомаркера.

Содержание sCD40L, определяемое в крови детей на этапе дотрансплантационного обследования, не зависело от возраста пациентов в исследуемом диапазоне (от 4 до 36 месяцев,  $r = 0,015$ ,  $p > 0,05$ ) и не различалось у мальчиков и девочек ( $3,6 \pm 2,3$  и  $3,4 \pm 2,1$  нг/мл соответственно,  $p > 0,05$ ). Не было выявлено связи концентрации sCD40L с биохимическими лабораторными параметрами – уровнем билирубина ( $r = 0,13$ ,  $p > 0,05$ ), альбумина ( $r = -0,23$ ,  $p > 0,05$ ), общего белка ( $r = 0,15$ ,  $p > 0,05$ ) и креатинина ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ), активностью ферментов печени (аланинаминотрансферазы,  $r = 0,43$ ,  $p > 0,05$ ; аспаргатаминотрансферазы,  $r = 0,28$ ,  $p > 0,05$ ;  $\gamma$ -глутамилтрансферазы,  $r = 0,37$ ,  $p > 0,05$ ; щелочной фосфатазы,  $r = 0,11$ ,  $p > 0,05$ ). При расчете коэффициентов корреляции была выявлена достоверная связь между уровнем sCD40L и количеством

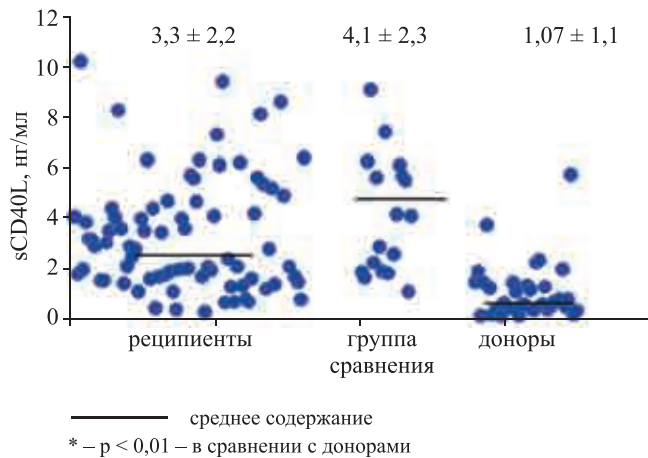


Рис. 1. Уровень sCD40L до трансплантации у детей, страдающих врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы, группы сравнения и родственных доноров печени

лимфоцитов ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем sCD40L и концентрацией фибриногена в плазме крови ( $r = -0,39$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Не выявлено связи содержания sCD40L с уровнями других биомаркеров: активации клеток иммунной системы – sCD30 ( $r = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ), неоптерина ( $r = -0,1$ ,  $p > 0,05$ ), воспаления (С-реактивного белка,  $r = -0,07$ ,  $p > 0,05$ ), апоптоза – sFas ( $r = -0,15$ ,  $p > 0,05$ ) и sFasL ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ).

После родственной трансплантации фрагмента печени уровень sCD40L в плазме крови реципиентов был  $3,9 \pm 1,7$  нг/мл на 5–7-е сутки,  $5,8 \pm 0,86$  нг/мл – на 10–14-е сутки и к 24–34-м суткам после операции составил  $4,2 \pm 3,1$  нг/мл. Достоверными различия были только в конце 2-й недели после трансплантации. У доноров в течение первого месяца после резекции доли печени содержание sCD40L изменялось незначительно (рис. 3).

У 17 реципиентов на 24–34-е сутки после трансплантации была диагностирована дисфункция трансплантата, биохимическими признаками которой были резкое значительное повышение активности ферментов печени и концентрации билирубина и которая была купирована после коррекции иммуносупрессивной терапии.

В группе пациентов, у которых развилась дисфункция трансплантата, исходный уровень sCD40L, определяемый на этапе дооперационного обследования, был достоверно выше такового у пациентов без дисфункции. При динамическом наблюдении в посттрансплантационном периоде установлено, что средний уровень sCD40L у пациентов с развившейся дисфункцией на 5–7-е сутки после трансплантации был также достоверно выше, чем в группе без таковой ( $4,9 \pm 2,3$  нг/мл и  $3,4 \pm 1,1$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий уровня sCD40L между группами на 10–14-е сутки и к концу первого месяца после трансплантации выявлено не было (рис. 4).

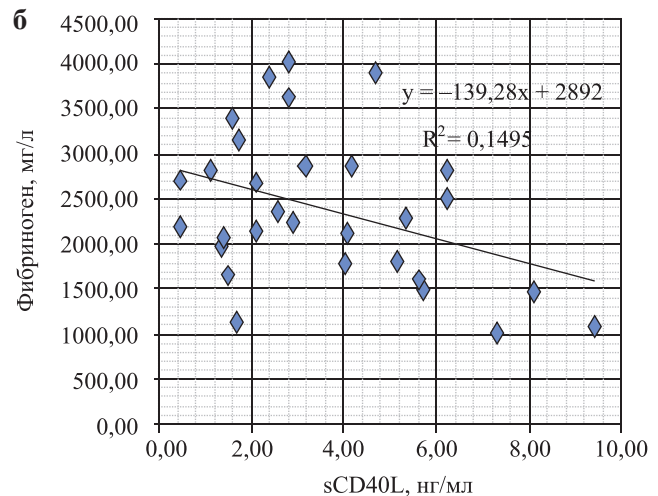
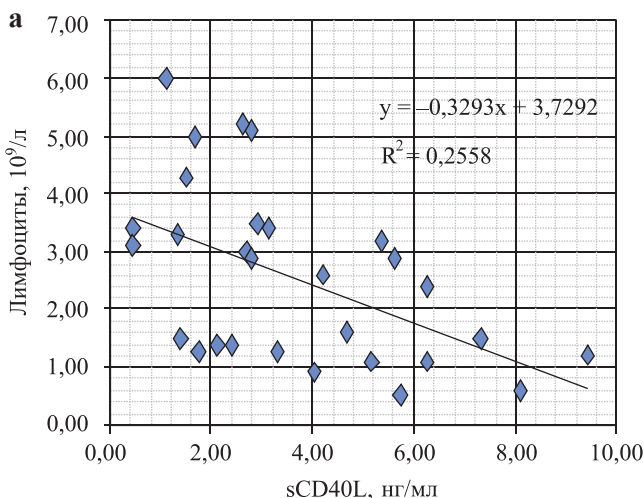


Рис. 2. Зависимость между уровнем sCD40L в плазме крови детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы и количеством лимфоцитов (А), концентрацией фибриногена (Б)

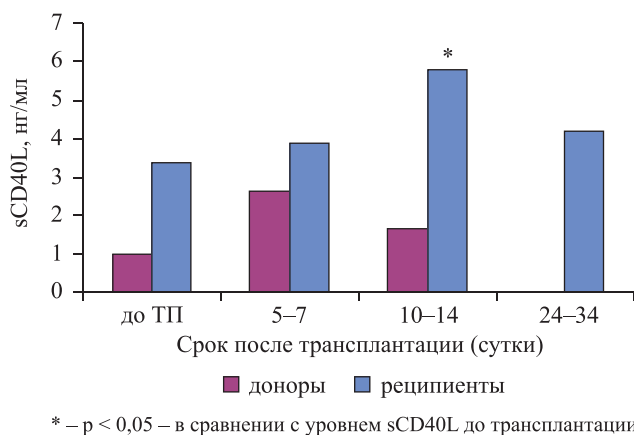


Рис. 3. Динамика уровня sCD40L в плазме крови реципиентов после трансплантации и доноров после резекции печени

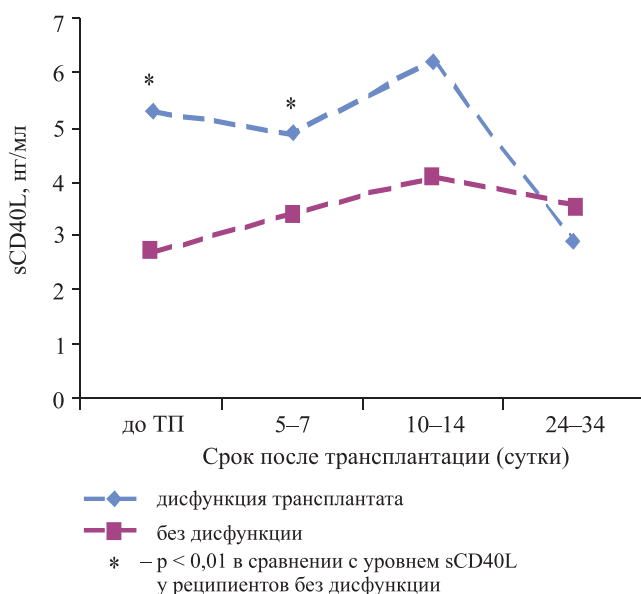


Рис. 4. Динамика уровня sCD40L в плазме крови детей с различным течением посттрансплантационного периода

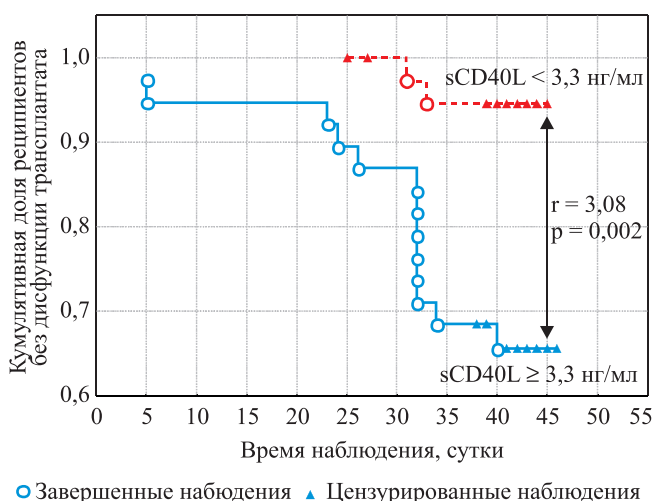


Рис. 5. Сравнение выживаемости без нежелательных событий (дисфункция трансплантата) у реципиентов с различным исходным уровнем sCD40L

Для оценки связи уровня sCD40L, определяемого на этапе дотрансплантационного обследования, с прогнозом развития дисфункции трансплантата мы отобрали реципиентов с уровнем маркера до трансплантации выше и ниже медианы распределения – 3,3 нг/мл.

Анализ показал, что из 38 пациентов с исходно высоким (≥3,3 нг/мл) уровнем sCD40L дисфункция трансплантата развилась у 13 пациентов (40,6%). Среди 39 пациентов с исходно низким уровнем sCD40L только у двоих (5,1%) имела место дисфункция трансплантата в указанные сроки наблюдения. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий с использованием метода Каплана – Майера показал достоверные различия в группах пациентов с исходным уровнем sCD40L выше и ниже медианы распределения (r = 3,08, p = 0,002) (рис. 5).

Проведенный анализ показал, что исходно высокий уровень sCD40L, определяемый на этапе дотрансплантационного обследования, имеет прогностическое значение в качестве предиктора развития дисфункции пересаженной печени.

Относительный риск развития дисфункции трансплантата у реципиентов печени с исходно высоким уровнем sCD40L, определяемым до трансплантации, признан статистически достоверным и составил 2,11; 95% доверительный интервал попал в пределы 1,47–3,03, p = 0,0029.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать следующее заключение.

У детей с врожденными и наследственными заболеваниями гепатобилиарной системы содержание sCD40 в плазме крови выше, чем у здоровых взрослых, что, по-видимому, может быть отражением возрастных различий.

Исходно высокий (≥3,3 нг/мл) уровень sCD40L, выявляемый на этапе дооперационного обследования, имеет прогностическое значение в отношении развития дисфункции трансплантата у детей после родственной трансплантации фрагмента печени.

Измерение концентрации sCD40L на этапе дооперационного обследования может быть полезно для прогнозирования течения посттрансплантационного периода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени // М.: Медицинское информационное агентство. 2008. 296 с.
2. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 40–45.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Халилулин Т.А. Иммуносупрессия, иммунная толерантность и костимуля-

- ция Т-лимфоцитов // Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов; под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада. 2011. С. 423–470.
4. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Олефиренко Г.А. и др. Уровень sCD30 при трансплантации печени у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени и желчевыводящих путей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. № 4. С. 37–43.
  5. Contin C., Pitako V., Delmes Y. et al. Potential role of sCD40L in the humoral immune response impairment of uraemic patients // Immunology. 2003. Vol. 110 (1). P. 131–140.
  6. Antoniadou C., Bakogiannis C., Tousoulis D. et al. The CD40/CD40L system linking inflammation with atherothrombosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54 (8). P. 669–677.
  7. Gaweco A.S., Wiesner R.H., Yong S. et al. CD40L (CD154) expression in Human liver allograft during chronic ductopenic rejection // Liver transplantation and surgery. 1999. Vol. 5. № 1. P. 1–7.
  8. Gaweco A.S., Wiesner R.H., Yong S. et al. Kupffer Cell expression of CD40L (CD154) in Human Chronic Liver Allograft Rejection // Transplantation proceedings. 1999. Vol. 31. P. 560–561.
  9. Jung D.Y., Kim E.Y., Joo S.Y. et al. Prolonged survival of islet allografts in mice treated with rosmarinic acid and antiCD154 antibody/Exp Mol Med. 2008. Vol. 40. P. 1.
  10. Larsen C.P., Alexander D.Z., Hollenbaugh D. et al. CD40-gp39 interactions play a critical role during allograft rejection. Suppression of allograft rejection by blockade of the CD40-gp39 pathway // Transplantation. 1996. Vol. 61. P. 4–9.
  11. Muiesan P., Vergani D., Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children // J. Hepatol. 2007. Vol. 2. P. 340–348.
  12. Oertelt S., Invernizzi P., Selmi C. et al. Soluble CD40L in plasma of patients with primary biliary cirrhosis // Ann NY Acad Sci. 2005. Vol. 1051. P. 205–210.
  13. Van Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40 ligand // J. of Leukocyte biology. – 2000. Vol. 67. P. 2–17.
  14. Xiuda Shen, Yue Wang, Feng Gao, Feng Ren. CD4 T Cells Promote Tissue Inflammation via CD40 Signaling Without De Novo Activation in a Murine Model of Liver Ischemia/Reperfusion Injury // Hepatology. 2009. P. 1537–1546.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ ЛИГАНДА CD40 У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЦИКЛОСПОРИН А И ТАКРОЛИМУС

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

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Растворимая форма CD40L – фактор активации тромбоцитов, являющийся маркером тромбоза и воспаления. Повышенные уровни sCD40L до трансплантации сердца связаны с риском раннего развития сердечно-сосудистых осложнений.

В исследование было включено 54 пациента, перенесших трансплантацию сердца. Все реципиенты сердца получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую метилпреднизолон, микофенолата мофетил и циклоспорин А (20 реципиентов) или метилпреднизолон, микофенолата мофетил и такролимус (34 реципиента). Пациенты не отличались по возрасту, полу, этиологии сердечной недостаточности до трансплантации сердца ( $p > 0,05$ ). У реципиентов первой группы относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений с высокими уровнями sCD40L до трансплантации составил 3,2 (95% ДИ 1,4–12,0). У реципиентов второй группы – 2,69 (95% ДИ 1,1–8,5). Уровни sCD40L после трансплантации сердца достоверно выше у пациентов, получающих терапию циклоспорином ( $p < 0,05$ ).

Повышение концентрации sCD40L связано с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений.

*Ключевые слова: трансплантация сердца, sCD40L, иммуносупрессия, сердечно-сосудистые осложнения.*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF SOLUBLE OF CD40 LIGAND LEVELS IN HEART RECIPIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE A AND TACROLIMUS

*Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Orlova O.V., Kazakov E.N., Kormer A.J., Chestukhin V.V., Mironkov B.L.*

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

Soluble form of CD40L is platelet activating factor, which is a marker of inflammation and thrombosis. Elevated levels of sCD40L before the heart transplantation are associated with the risk of early development of cardiovascular complications.

The study included 54 patients who had received heart transplants. All recipients received a triple heart immunosuppressive therapy, including methylprednisolone, mycophenolate mofetil and cyclosporine A (20 recipients) or methylprednisolone, mycophenolate mofetil and tacrolimus (34 recipients). Patients were not differed by age, gender, etiology of heart failure before heart transplantation ( $p > 0,05$ ). In the first group of transplant recipients, the relative risk of cardiovascular events with high sCD40L levels before transplantation was 3 2 (95% CI 1,4; 12,0). In the second group of recipients, respectively, 2,69 (95% CI 1,1; 8,5). SCD40L level after heart transplantation was significantly higher for patients receiving cyclosporine ( $P < 0.05$ ).

Increasing concentrations of sCD40L are associated with a higher incidence of cardiovascular complications.

*Key words: heart transplantation, sCD40L, immunosuppression, cardiovascular events.*

*Статья поступила в редакцию 05.04.12 г.*

**Контакты:** Халилулин Тимур Абдулнаимович, к. м. н., врач-хирург отделения коронарной хирургии и трансплантации сердца.  
Тел. 8 903 769 63 66, e-mail: timur-medicina@list.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Появление и широкое применение новых иммуносупрессивных препаратов привело в последние годы к значительному снижению частоты и тяжести острого отторжения у реципиентов трансплантационных солидных органов в ранние сроки после операции, однако не оказало существенного влияния на частоту развития осложнений и смертность реципиентов в отдаленные сроки. Последнее объясняется отчасти тем, что современные иммуносупрессанты не позволяют предотвратить и прервать развитие хронического отторжения трансплантата, а также наличием побочных неиммунных эффектов этих препаратов [1].

Согласно современным представлениям, активную роль в иммунопатологии сердечно-сосудистых осложнений играют биомаркеры и факторы воспаления и тромбообразования. К наиболее важным из них относят продукт активации тромбоцитов – растворимую форму лиганда CD40 (sCD40L), которую относят к маркерам тромбоза и воспаления у больных ИБС. Более высокие исходные уровни sCD40L, определяемые у больных сердечной недостаточностью на этапе дотрансплантационного обследования, связаны с более высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца после трансплантации [2–4, 13].

Очевидно, что такие иммуносупрессанты, как циклоспорин А и такролимус – ингибиторы кальциневрина, могут оказывать воздействие на стимулирующий путь активации Т-лимфоцита, реализуемый через сигнальную систему CD40/CD40L.

В настоящей работе проведен анализ прогностического значения содержания sCD40L в плазме крови реципиентов сердца, получающих в составе иммуносупрессивной терапии циклоспорин А либо такролимус в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 54 пациента до и после трансплантации сердца (средний срок наблюдения составил  $41,78 \pm 31,02$  мес.) в возрасте от 18 до 64 ( $37,4 \pm 12,6$ ) лет, 49 мужчин и 5 женщин. У 36 реципиентов причиной сердечной недостаточности до трансплантации сердца была дилатационная кардиомиопатия, у 18 – ишемическая болезнь сердца.

Взятие 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 концентрации циклоспорина А и такролимуса (в клиничес-

кологической лаборатории – зав. Н.П. Шмерко). Всем реципиентам сердца проводили морфологическое (в патологоанатомическом отделении, зав. – проф. И.М. Ильинский) и иммуногистохимическое (в лаборатории трансплантационной иммунологии, под рук. проф. Л.В. Белецкой) исследования эндомикардиального биоптата и коронароангиографическое исследование (в отделении функциональной диагностики и рентгенохирургических методов исследования, зав. – проф. В.В. Честухин).

В исследование не включались пациенты с наличием двух или более клинико-лабораторных признаков воспаления, а именно повышенным, более 5 мг/л, содержанием СРБ, лейкоцитозом или палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, субфебрильной или фебрильной температурой тела, другими клиническими проявлениями и/или позитивными данными 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, микофенолата мофетил и циклоспорин А (20 реципиентов) или метилпреднизолон, микофенолата мофетил и такролимус (34 реципиента).

Конечными точками исследования явились: острое клеточное и антителообусловленное отторжение трансплантата, развитие васкулопатии трансплантата в течение первых трех лет после трансплантации.

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов Statistica 7.0. 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, получающие циклоспорин А или такролимус, не отличались по возрасту, полу, этиологии сердечной недостаточности до трансплантации сердца ( $p > 0,05$ ) (табл.). Среди 20 реципиентов, получающих циклоспорин А, было 19 (95%) мужчин и одна (5%) женщина, в возрасте от 18 до 64 ( $43,5 \pm 9,5$ ) лет. У 13 (65%) пациентов причиной сердечной недостаточности до трансплантации сердца была дилатационная кардиомиопатия, у 7

(35%) пациентов – ишемическая болезнь сердца. Среди 34 реципиентов, получающих такролимус, было 30 (85,29%) мужчин и 4 (14,71%) женщины, средний возраст (42,1 ± 10,8) года. У 23 (67,65%) пациентов причиной сердечной недостаточности до трансплантации сердца была дилатационная кардиомиопатия, у 11 (32,35%) пациентов – ишемическая болезнь сердца.

Таблица

**Сравнительная характеристика пациентов, получающих циклоспорин А и такролимус**

Параметр	Пациенты, получающие циклоспорин А	Пациенты, получающие такролимус
Количество пациентов	20	34
Возраст, лет	от 18 до 64 (43,5 ± 9,5)	от 18 до 56 (41,5 ± 11,5)
Пол, количество пациентов:		
Мужчин (%)	19 (95)	20 (90,9)
Женщин (%)	1 (5)	2 (9,1)
Диагноз до трансплантации сердца, количество пациентов:		
ДКМП (%)	13 (65)	14 (63,6)
ИБС (%)	7 (35)	8 (36,4)

Анализ показал, что до трансплантации сердца средние уровни sCD40L не различались у реципиентов, получающих после трансплантации терапию, включающую циклоспорин А (1,9 ± 1,0 нг/мл) или такролимус (2,1 ± 1,1 нг/мл),  $p > 0,05$  (рис. 1).

В то же время оказалось, что уровень sCD40L, определяемый до трансплантации сердца, непосредственно связан с риском развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации (острое клеточное и антителообусловленное отторжение трансплантата, развитие васкулопатии

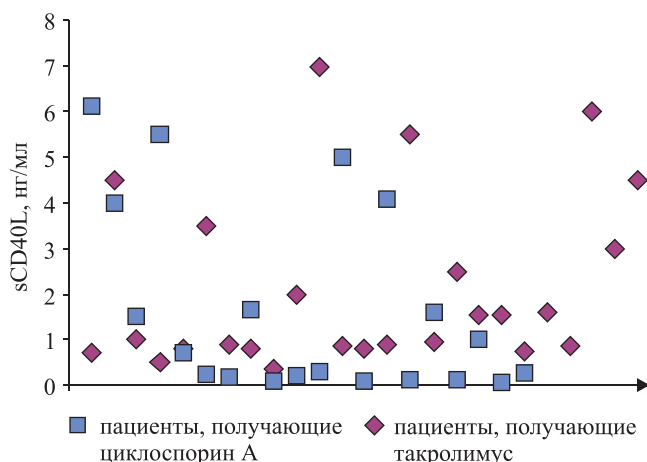


Рис. 1. Исходные уровни sCD40L у реципиентов сердца, получающих циклоспорин А или такролимус в составе иммуносупрессивной терапии

трансплантата в течение первых трех лет после трансплантации). Эта зависимость имеет место и у реципиентов, получающих циклоспорин А, и у реципиентов, получающих такролимус.

У реципиентов, получающих циклоспорин А, сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации сердца развились у 11 из 12 (91,7%) с высоким уровнем sCD40L до трансплантации (выше медианы распределения, 1,6 нг/мл) в среднем через 12,5 ± 5 месяцев и у 2 из 8 (25%) реципиентов с низким уровнем sCD40L до трансплантации сердца (ниже медианы распределения) через 1 и 35 месяцев после трансплантации соответственно.

Сравнительный анализ с использованием теста Каплана–Майера позволил выявить достоверные различия в заболеваемости среди пациентов с уровнем sCD40L выше и ниже медианы распределения ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, а).

У реципиентов, получающих такролимус, сердечно-сосудистые осложнения после трансплантации сердца были выявлены у 9 из 16 (56,25%) с высоким уровнем sCD40L до трансплантации сердца (выше медианы распределения, 1,6 нг/мл), в среднем через 6,2 ± 3,75 месяца и только у 2 из 18 (11,1%) с низким уровнем sCD40L до трансплантации сердца (ниже медианы распределения) в среднем через 3,5 ± 2,1 месяца после трансплантации сердца.

Сравнительный анализ с использованием теста Каплана–Майера позволил выявить достоверные различия в заболеваемости пациентов с уровнем sCD40L выше и ниже медианы распределения ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, б).

С клиническими результатами трансплантации сердца связан исходный, определяемый на этапе дотрансплантационного обследования уровень sCD40L, но не показатели активности воспаления. В отличие от уровня sCD40L уровень С-реактивного белка, определяемый до трансплантации сердца, не имел прогностического значения в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации. Последнее справедливо как для реципиентов, получающих циклоспорин А, так и для реципиентов, получающих такролимус.

Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с уровнями С-реактивного белка ≥ 5 мг/л до трансплантации сердца составил 1,1; 95% доверительный интервал – 0,4–3,8 признан статистически недостоверным.

Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с исходно высоким уровнем sCD40L (≥ 1,6 нг/мл) до трансплантации сердца составил 3,13. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,68–5,82. Относительный риск развития сердечно-сосудис-



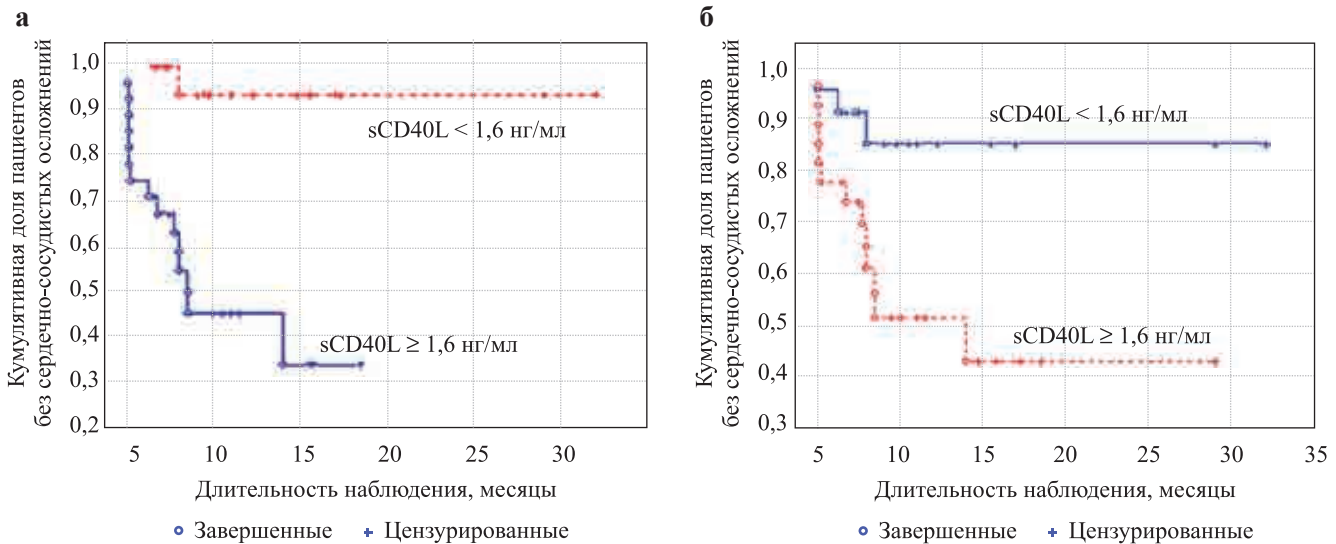


Рис. 2. Кумулятивная доля реципиентов без развившихся сердечно-сосудистых осложнений в группах реципиентов с различным уровнем sCD40L до трансплантации сердца: а – пациенты, получавшие циклоспорин А; б – пациенты, получавшие такролимус

тых осложнений при исходно повышенных уровнях sCD40L оставался статистически достоверным у реципиентов сердца, получающих циклоспорин А, и у реципиентов, получающих такролимус (рис. 3).

У реципиентов, получающих циклоспорин А, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений с высокими уровнями sCD40L до трансплантации составил 3,2. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,4–12,0. У получающих такролимус реципиентов с исходно высоким уровнем sCD40L относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений составил 2,69. С достоверностью 95% относительный риск попадал в пределы 1,1–8,5.

Таким образом, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов с высоким уровнем sCD40L до трансплантации сердца более чем в 3 раза выше, чем у реципиентов с низким уровнем

sCD40L. Это касается как пациентов, получающих циклоспорин А (риск выше в 3,2 раза), так и реципиентов, получающих такролимус (риск выше в 2,69 раза).

Приведенные результаты анализа могут указывать на наличие связи сигнальной системы CD40/CD40L с развитием сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца. Кроме того, они являются фактическим аргументом в пользу обоснованности и целесообразности разработки подходов к улучшению клинических результатов трансплантации путем воздействия на систему CD40/CD40L.

Более высокая величина уровня sCD40L в плазме крови, выявляемая после трансплантации, также связана с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца.

Средний уровень sCD40L был достоверно выше у реципиентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, чем у реципиентов без сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца. Это касалось как реципиентов, получавших циклоспорин А, так и реципиентов, получавших такролимус (3,7 ± 1,2 нг/мл против 2,4 ± 1,0 нг/мл).

Среди реципиентов без сердечно-сосудистых осложнений уровень sCD40L был достоверно выше у пациентов, получающих циклоспорин А, в сравнении с реципиентами, получающих такролимус (2,0 ± 0,7 против 1,1 ± 0,6 нг/мл, p < 0,05). Различия в уровнях sCD40L у реципиентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, получающих циклоспорин А или такролимус, носили характер тенденции (3,1 ± 1,2 нг/мл против 2,6 ± 1,1 нг/мл, p > 0,05)

Таким образом, полученные нами результаты исследований позволяют сделать несколько выводов и заключений.

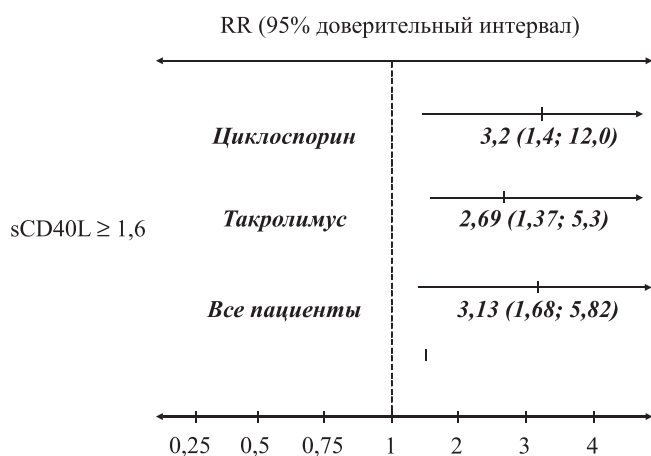


Рис. 3. Относительный риск (RR) развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца с исходно высоким уровнем sCD40L

Несмотря на то что такролимус и циклоспорин А относятся к одному классу – ингибиторов кальциневрина, их клинический эффект несколько различается, и одним из проявлений этих различий является их действие на систему CD40/CD40L, индикатором которого является более высокая концентрация sCD40L у пациентов, принимающих в составе многокомпонентной иммуносупрессивной терапии циклоспорин А.

Анализ уровней sCD40L в плазме крови реципиентов сердца позволяет выявить различия в действии иммуносупрессивных препаратов – ингибиторов кальциневрина (циклоспорина А и такролимуса), на систему CD40/CD40L, что может быть использовано для оценки механизмов действия различных иммуносупрессивных препаратов на молекулярном уровне.

Более высокая концентрация sCD40L, определяемая как до, так и после трансплантации, связана с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов сердца. Можно предположить, что этот биомаркер окажется полезным не только для прогнозирования клинических результатов, но и при сравнении действия различных иммуносупрессивных препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2011. 470 с.
2. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О., Орлова О.В. Уровень в крови лиганда CD40 – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7 (1). С. 39–45.
3. Шевченко О.П., Орлова О.В., Казаков Э.Н. и др. Клиническое значение растворимого лиганда CD40 у реципиентов сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 1. С. 40–45.
4. Balla J., Magyar M., Bereczki D. et al. Serum levels of released CD40L are increased in early onset occlusive coronary artery disease // Disease Markers. 2006. Vol. 22. P. 133–140.
5. Garlachs C.D., Eskafi S., Raaz D. et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets // Heart. 2001. Vol. 86. P. 649–655.
6. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W. et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 1104–1111.
7. Johnson M.R., Meyer K.H., Haft J. et al. Heart transplantation in the United States, 1999–2008 // Am. J. Transplant. 2010. Vol. 10 (4 part 2). P. 1035–1046.
8. De Lemos J.A., Zirikli A., Schonbeck U. et al. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis. Results from the Dallas Heart Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. P. 2192–2196.
9. Schonbeck U., Libby P. CD40 signaling and plaque instability // Circ. Res. 2001. Vol. 89. P. 1092–1103.
10. Sipahi I., Starling R.C. Cardiac allograft vasculopathy: an update // Heart. Fail. Clin. 2007. Vol. 3. P. 87–95.
11. Valentine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management // J. Heart. Lung. Transplant. 2004. Vol. 23. P. 187–193.
12. Verbinen B., Billiau A.D., Vermeiren J. et al. Contribution of regulatory T cells and effector T cell deletion in tolerance induction by costimulation blockade // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 1034–1042.
13. Varo N., de Lemos J.A., Libby P. et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 1049–1052.
14. Zarkhin V., Sarwal M.M. Microarrays: monitoring for transplant tolerance and mechanistic insights // Clin. Lab. Med. 2008. Vol. 28. P. 385–410.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

*Рядовой И.Г., Честухин В.В., Томилина Н.А., Ким И.Г., Гонтуар М.Г., Миронков А.Б.*  
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Выполнено 75 стентирований коронарных артерий у реципиентов почечного трансплантата. У пациентов имело место множественное, диффузное поражение и выраженный кальциноз сосудов сердца, что создавало определенные трудности в проведении процедур. В результате эндоваскулярного лечения (ЭВЛ) отмечалась выраженная положительная динамика клинического состояния в ближайшем послеоперационном периоде, заметно увеличивалась толерантность к физической нагрузке, и соответственно этому снижался функциональный класс стенокардии. Кардиальная и общая летальность после лечения при сопоставлении с данными зарубежных авторов была несколько ниже и оказалась сопоставимой с демографической смертностью населения для лиц того же пола и возраста.

*Ключевые слова: коронарная ангиопластика, трансплантация почек, ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность.*

## PERFORMANCE EVALUATION OF ENDOVASCULAR MYOCARDIUM REVASCULARIZATION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

*Ryadovoy I.G., Chestukhin V.V., Tomilina N.A., Kim I.G., Gontuar M.G., Mironkov A.B.*  
Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,  
Moscow

Coronary artery stenting was performed at 75 renal transplant recipients. Diffuse multiple and expressed calcified coronary artery disease took place that created many difficulties during the procedures. In result of endovascular treatments positive dynamics of clinical condition in the nearest postoperative period was marked, tolerance to physical exercise was increased and according to this the functional class of angina was reduced. Cardiac and general mortality after treatment in comparison to the data of foreign authors was lower and comparable with demographic death rate of the population for persons of the same sex and age.

*Key words: percutaneous coronary intervention, renal transplantation, ischemic heart disease, chronic renal insufficiency.*

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты обследованы по принятой в кардиохирургической практике программе, которая включала ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочный тест для определения толерантности к физической нагрузке, коронарографию, а также клиничко-лабораторные исследования. Ряду больных делали внутрисосудистое ультразвуковое исследование, а также однофотонную

эмиссионную компьютерную томографию. Всем пациентам была выполнена коронарная ангиопластика со стентированием в максимально возможном объеме.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда была выполнена 56 пациентам (48 мужчин и 8 женщин в возрасте от 31 до 71 года, средний возраст  $54,5 \pm 7,3$  года). У 15 из них в связи с рестеноза-

*Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.*

**Контакты:** Рядовой Иван Григорьевич, врач отделения лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения.

**Тел.** 8 903 670 54 61, **e-mail:** ryadovoy@pochta.ru.

ми стентов и/или развитием стенозов коронарных артерий *de novo* сделаны повторные ангиопластики со стентированием (19 процедур). Всего выполнено 75 процедур рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Период от пересадки почки до эндоваскулярного вмешательства составлял от 1 года до 15 лет. Аллотрансплантация трупной почки выполнялась в ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. Среднее время жизни трансплантата –  $84,2 \pm 52$  мес. У 7 пациентов (12,5%) в связи с потерей функции пересаженной почки трансплантация выполнялась повторно. Эпизоды дисфункции трансплантата наблюдались у 45% пациентов. Они были скорректированы медикаментозной терапией. Креатинин крови перед процедурой эндоваскулярного вмешательства был в среднем  $160,3 \pm 64,5$  мкм/л, что свидетельствовало в целом об умеренном снижении функции почечного трансплантата (ПТ). В 13 случаях (17,3% от числа всех вмешательств) имела место выраженная дисфункция ПТ в исходе ( $Cr > 200$  мкм/л). Функция почечного трансплантата к моменту проведения ангиопластики была стабильной.

У ряда пациентов были сопутствующие заболевания: сахарный диабет у 11 больных (19,6%), который у части из них появился в посттрансплантационном периоде. У 26 пациентов (46,4%) в анамнезе был гепатит В и/или С.

Ишемическую болезнь сердца диагностировали на основе данных клиники, инструментальных методов исследования и результатов коронарографии. Значительная часть пациентов имела длительный анамнез ИБС до и после трансплантации почки с типичными ангинозными жалобами. Один пациент поступил на ангиопластику с нестабильной стенокардией и еще один – с острым инфарктом миокарда (ОИМ). До ангиопластики инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 34 пациента (60,7%). Причем 22 из них (39,3%) перенесли по одному ИМ, 8 пациентов (14,3%) – дважды, у двоих было три ИМ и еще у двух пациентов – 4. В среднем на одного больного перед первой ангиопластикой приходилось 0,95 ИМ. В процессе ангиопластики у двух больных с выраженной сердечной недостаточностью проводили внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК). Более чем у 80% пациентов стенокардия имела 3–4-й функциональный класс по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Длительный анамнез артериальной гипертонии, резистентной к медикаментозной терапии, отмечался у 24 пациентов (42,9%). Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) имела место у всех больных. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) по данным ЭХОКГ составляла в среднем  $1,35 \pm 0,28$  см, задней стенки –  $1,27 \pm 0,21$  см. При этом асимметрич-

ный тип гипертрофии ЛЖ был у 19% пациентов, у остальных (81%) – симметричный.

У 18,9% пациентов имело место расширение полости ЛЖ (увеличение КДО от 157 до 272 мл, в среднем 202,6 мл). Фракция изгнания (ФИ) при этом варьировала от 21 до 66%, в среднем – 46,9%. У остальных больных (81,1%) полость ЛЖ была близка к норме, а ФИ – в диапазоне 45–76% (в среднем 63,5%). Средние значения для КДО и ФИ по всем наблюдениям составили  $147,8 \pm 43,4$  мл и  $57,9 \pm 11,9\%$  соответственно. Глобальную диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основе ЭХОКГ по характеру трансмитрального кровотока показателем Е/А. Последний до ангиопластики в среднем равнялся  $0,787 \pm 0,051$ . У 20,6% пациентов с увеличенной полостью ЛЖ (КДО  $201,4 \pm 14$  мл) и низкой фракцией изгнания ( $40,2 \pm 2,4\%$ ), т. е. с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка, Е/А был еще ниже – в пределах  $0,72 \pm 0,04$ , что свидетельствовало о нарушении диастолической функции ЛЖ. У больных с нормальными размерами ЛЖ и фракцией изгнания более 60% показатель Е/А был выше –  $0,89 \pm 0,08$ . Следовательно, диастолическая дисфункция была наиболее выражена у пациентов со сниженной глобальной систолической функцией ЛЖ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного лечения у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) отмечалась выраженная положительная динамика клинического состояния в ближайшем послеоперационном периоде – приступы стенокардии прекращались либо беспокоили значительно реже (как правило, при большей, не свойственной ранее для пациентов физической нагрузке). Заметно увеличивалась толерантность к физической нагрузке и соответственно этому снижался функциональный класс стенокардии. Последний снизился в среднем для всего массива наблюдений на 1,2–1,5, что видно из табл. 1 (общая группа наблюдений). На рис. 1 представлена частота встречаемости различных классов стенокардии до и после вмешательства. Налицо существенное снижение функционального класса в результате вмешательства.

Достоверная динамика показателей функционального состояния миокарда в общем массиве наблюдений не была выявлена (рис. 2–4). Причем небольшие изменения ФИ зависели от ее исходной величины (рис. 4); чем ниже была в исходе ФИ, тем больше она увеличивалась в результате ЭВЛ.

В этой связи мы проанализировали изменение функции левого желудочка при лечении в зависимо-

Таблица 1

**Изменение тяжести коронарной недостаточности и функции левого желудочка после ЭВЛ  
(общая группа пациентов)**

Группы		ФК стен		КДО		ФИ		Е/А	
		до	после	до	после	до	после	до	после
Общая группа	среднее	2,90	1,70	147,82	140,06	57,93	61,34	0,787	0,763
	ошибка среднего	0,07	0,10	6,25	9,40	1,66	2,07	0,051	0,063
	р – значение для разности (после–до) n = 75		<0,001			0,25		0,10	0,349

*Примечание.* ФК – функциональный класс стенокардии по классификации канадской ассоциации кардиологов; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; Е/А – отношение пика Е (максимальная скорость раннего диастолического наполнения) к пику А (максимальная скорость позднего диастолического наполнения).

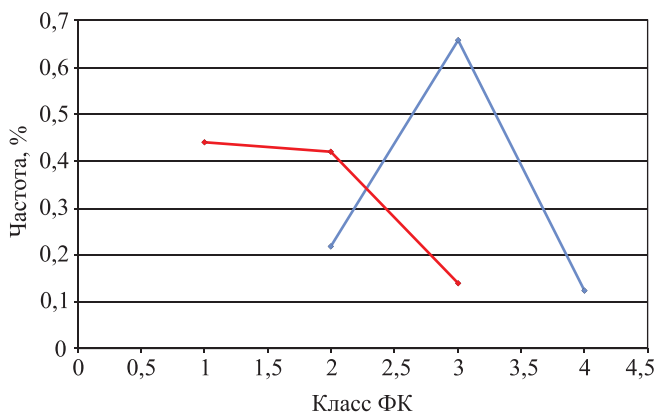


Рис. 1. Частоты ФК стенокардии до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

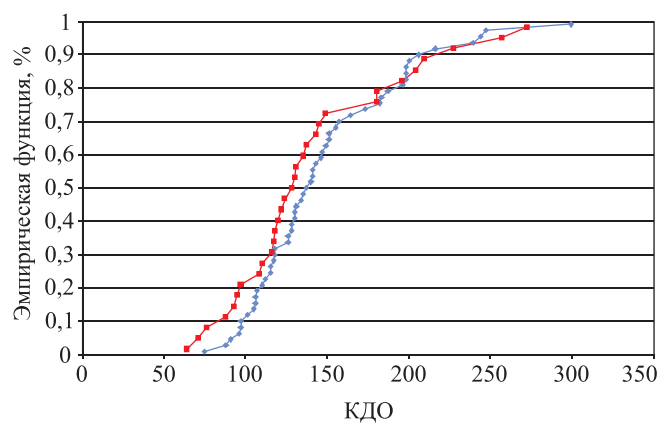


Рис. 2. КДО до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

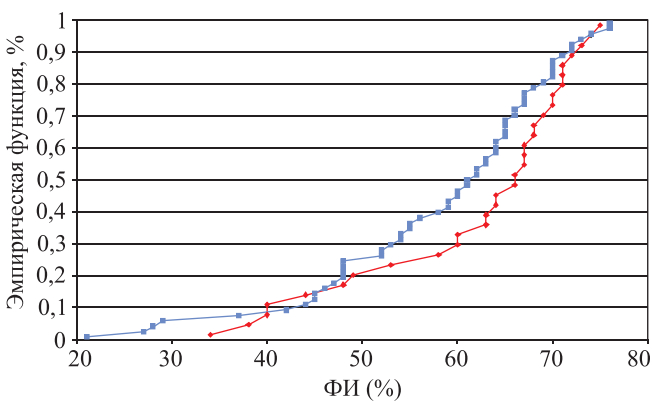


Рис. 3. Эмпирическая функция ФИ до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

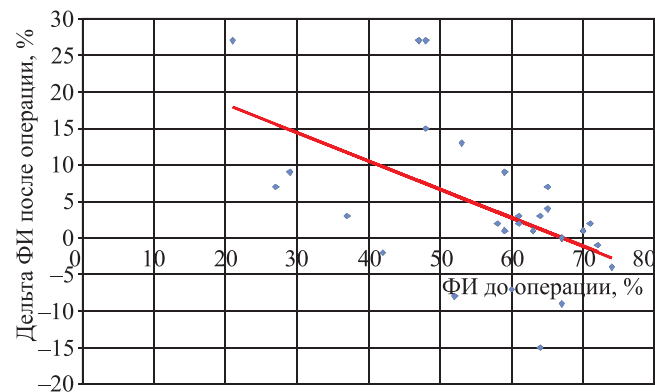


Рис. 4. Изменения ФИ в зависимости от ее значений в исходе ( $y = 26,07 - 0,389x$ ,  $p = 0,0024$ )

сти от тяжести течения ИБС (табл. 2). Были сформированы две группы пациентов. В группу 1 вошли пациенты со среднетяжелым течением ИБС (поражение не более двух коронарных артерий (КА), отсутствие в анамнезе инфарктов миокарда, отсутствие кальциноза и диффузных изменений КА, а также нормальные значения ФИ и КДО). Группу 2 составили пациенты с тяжелым и крайне тяжелым

течением ИБС (поражение более двух коронарных артерий, выраженный кальциноз и диффузные изменения КА, наличие одного и более инфарктов миокарда в анамнезе).

Как видно из табл. 2, ФИЛЖ увеличивалась после вмешательства только у пациентов с более тяжелым в исходе течением ИБС (группа 2) в отличие от пациентов контрольной группы 1. Так, в груп-

Таблица 2

**Результаты ЭВЛ у пациентов с разной степенью тяжести ИБС в исходе**

Группы		ФК стен ДО	ФК стен ПОСЛЕ	КДО до	КДО после	ФИ до	ФИ после
Группа 1	среднее	2,44	2,00	142,13	140,60	60,56	57,33
	ошибка среднего	0,18	0,22	16,21	23,11	4,75	5,45
	р – значение для разности (после–до) n = 35		0,07		0,48		0,33
Группа 2	среднее	3,11	1,76	161,67	133,29	55,38	64,36
	ошибка среднего	0,10	0,16	9,85	15,26	2,37	2,69
	р – значение для разности (после–до) n = 15		<0,001		0,07		0,01
Группа 3	среднее	2,67	1,43	125,05	114,60	67,24	66,70
	ошибка среднего	0,11	0,14	3,49	6,68	0,92	1,29
	р – значение для разности (после–до) n = 22		<0,001		0,35		0,19
Группа 4	среднее	3,08	1,55	201,90	183,71	39,23	51,50
	ошибка среднего	0,14	0,21	15,47	28,86	2,68	5,91
	р – значение для разности (после–до) n = 8		<0,001		0,30		0,05

пе 1 ФИ после вмешательства не изменилась ( $60,6 \pm 4,75\%$  до вмешательства и  $57,33 \pm 5,45\%$  после), в то время как в группе 2 соответствующие показатели были  $55,38 \pm 2,37$  и  $64,36 \pm 2,69\%$  ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, из общего массива данных были выделены еще две группы пациентов – 3 и 4 – по состоянию сократительной функции миокарда в исходе. Группу 3 составили пациенты с нормальной ФИ (60% и более), а группу 4 – пациенты с ФИ менее 50%. При этом оказалось, что у больных группы 3 размеры ЛЖ были также нормальными, тогда как у пациентов с низкой ФИ конечно-диастолические размеры ЛЖ были значительно выше нормы. После вмешательства ФИ в группе 3 практически не изменилась (67,24 и 66,70% соответственно). В то же время в группе 4 этот показатель значительно увеличился (с  $39,23 \pm 2,68$  до  $51,5 \pm 5,91\%$ , при  $p < 0,05$ ).

Аналогичную зависимость можно отметить и в отношении размеров левого желудочка. По мере увеличения тяжести ИБС КДО левого желудочка снижался более выражено в результате лечения в сравнении с пациентами контрольной группы 1. Так, в последней среднее снижение КДО составило от  $142,13 \pm 16,21$  мл в исходе до  $140,6 \pm 23,11$  по-

сле вмешательства (практически не изменилось), в группах 2, 3 и 4 также не было получено достоверной динамики КДО.

Следует также отметить, что влияние ЭВЛ на систолическую функцию левого желудочка проявляется уже в ближайшем послеоперационном периоде (в течение первой недели). Это явно прослеживается на рис. 4, где обнаруживается очевидная зависимость увеличения ФИ от ее значения в исходе: чем менее была ФИ в исходе, тем более выражен прирост ФИ в результате эндоваскулярного лечения.

Иная картина наблюдается в отношении параметров диастолической функции ЛЖ. Пик «Е» до вмешательства в среднем для всех наблюдений равнялся  $0,641 \pm 0,047$  м/с, а после вмешательства –  $0,578 \pm 0,031$  м/с. Пик «А» соответственно равнялся  $0,690 \pm 0,032$  м/с до и  $0,813 \pm 0,054$  м/с после. Отношение Е/А в общем массиве наблюдений до операции было в среднем  $0,787 \pm 0,051$ , а после операции –  $0,763 \pm 0,063$  ( $p = 0,349$ ). Это указывает на отсутствие изменений глобальной диастолической функции ЛЖ. В наглядном виде полученные данные представлены на рисунках 5–6. На рис. 5 даны эмпирические функции распределения пика «Е» до и после лечения. На рис. 6 то же самое представ-

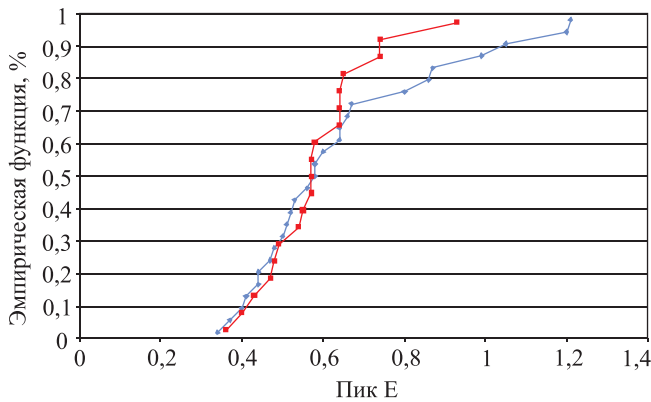


Рис. 5. Пик Е до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

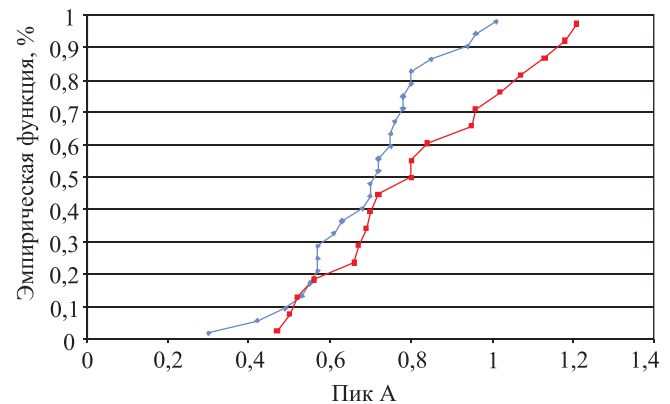


Рис. 6. Пик А до операции (синий цвет) и после нее (красный цвет)

лено для пика «А» (предсердного компонента диастола ЛЖ). Из рис. 6 видно явное увеличение предсердного вклада в диастолическое наполнение ЛЖ.

Что же касается степени гипертрофии ЛЖ, то она не изменялась в ближайшем периоде после ЭВЛ. Для общего массива наблюдений толщина МЖП в исходе была в среднем  $1,347 \pm 0,036$  см, а после лечения  $1,329 \pm 0,051$ , т. е. изменение статистически незначимо ( $p = 0,387$ ). Толщина ЗС в исходе была в среднем  $1,266 \pm 0,032$  см, а после лечения  $1,232 \pm 0,039$  см ( $p = 0,252$ , изменение статистически незначимо). Этого и следовало ожидать, поскольку структурная перестройка миокарда (гипертрофии и кардиофиброза) вряд ли могла произойти в течение нескольких дней после вмешательства.

Важнейшим критерием эффективности лечения является повышение выживаемости больных, а также снижение вероятности тяжелых осложнений, и прежде всего развития острого инфаркта миокарда. После эндоваскулярного лечения мы не наблюдали у наших пациентов ни одного случая ОИМ за все время наблюдения (с 1999-го по 2011 год).

Через год после операции умерло двое из 55 пациентов (3,6%): один от сердечно-легочной недостаточности, у второго была скоропостижная смерть, по-видимому, обусловленная сердечно-сосудистой катастрофой. Через 6 лет после операции умер еще один больной от сердечной недостаточности. До настоящего времени кардиальной летальности больше не наблюдалось.

В то же время за все время наблюдения имели место пять летальных случаев некардиального генеза. Один пациент умер от двусторонней крупозной пневмонии через три недели после ангиопластики. Через год наблюдалась смерть одного пациента от онкологического заболевания и еще одного – от инсульта. Через два года после ЭВЛ умерло еще два пациента от онкологических заболеваний.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценка эффективности эндоваскулярного лечения базируется прежде всего на трех основных показателях: 1) снижении летальности больных по сравнению с аналогичными пациентами, которым проводилась только медикаментозная терапия; 2) улучшении клинического состояния, повышении работоспособности и снижении ФК стенокардии; 3) динамике показателей деятельности сердца, полученных на основе инструментальных методов исследования.

Целесообразно сопоставить наблюдаемую нами общую летальность после ЭВЛ (в общей сложности 8 случаев за все время наблюдения больных) с демографическими данными о летальности среди всего населения. Согласно данным [1], зависимость летальности от возраста среди всего населения (начиная с 20 лет) приблизительно описывается кривой Гомперца–Мейкема: интенсивность смертности задается функцией  $\lambda(t) = a + b \exp(ct)$ , причем параметры  $a, b, c$  подбираются по данным демографической статистики. Вероятность  $P(t, T)$  смерти человека в интервале времени  $[t, T]$  задается формулой

$$P(t, T) = 1 - \exp \left\{ - \int_t^T \lambda(s) ds \right\}.$$

Для определения параметров мы воспользовались таблицей смертности в России в 2009 году по данным Роскомстата. Значения параметров получились следующие: для мужчин  $a = 0; b = 0,00066, c = 0,065$ ; для женщин  $a = 0,00047, b = 0,000041, c = 0,095$  (в единицах 1/год).

Вычисляя по вышеуказанной формуле с этими значениями параметров вероятность смерти каждого наблюдаемого нами пациента в интервале времени от проведенного ему ЭВЛ до конца 2011 года и суммируя эти вероятности, получаем следующий результат: математическое ожидание числа летальных случаев составляет 8,17. Фактическое число

случаев смерти равно 8. Это означает, что у реципиентов ПТ, которым проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, вероятность смерти в среднем примерно равна таковой для всего населения. В то же время у почечных больных, которым проводилось только консервативное (медикаментозное) лечение ИБС, смертность, по данным разных авторов, намного выше [7–10].

При сопоставлении полученных нами данных с данными других авторов частота общей летальности после стентирования у реципиентов ПТ через один год составила 3,6% против 11% в работе [6]; летальность через два года – 8% против 17,5% в работе [8]; через три года – 14% у наших пациентов против 23% в работе [6]; и наконец через пять лет – 18,9% у наших пациентов против 35% в работе [6]. Таким образом, показатели летальности у наблюдаемых нами пациентов были в общем и целом заметно меньше, чем по данным зарубежных авторов.

Одной из основных причин значительного повышения выживаемости после ЭВЛ (по данным [2–5] до 76% по сравнению с 36% в группе медикаментозного лечения) мы считаем снижение риска возникновения ОИМ, нарушений проводимости и возбудимости миокарда (аритмии, блокады и др.) ишемического генеза. Уменьшение ишемии миокарда ведет к клиническому улучшению состояния пациентов, что проявляется, в частности, снижением функционального класса коронарной стенокардии (в среднем на 1,2 единицы: с 2,9 до 1,7).

Инструментальные методы оценки (ЭхоКГ) не выявили достоверной динамики насосной функции сердца в ближайшем послеоперационном периоде. При этом чем более были выражены нарушения систолической функции ЛЖ в исходе, тем более заметным был положительный эффект реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что для пациентов общей популяции ИБС характерно отсутствие динамики объемных показателей и ФИ ЛЖ после реваскуляризации миокарда. Возможно, это обусловлено тем, что локальное выпадение или снижение активности ишемизированного участка миокарда компенсируется гиперфункцией нормально кровоснабжаемых участков. Это обеспечивает в конечном счете нормальные или близкие к ним значения ФИ левого желудочка при нормальных показателях его объемных характеристик. К тому же ишемия миокарда у пациентов общей популяции ИБС, как правило, не приводит к увеличению размеров ЛЖ. Улучшение кровоснабжения исходного ишемизированного миокарда ЛЖ увеличивает коронарный и функциональный резерв, что выражается в повышении работоспособности пациентов.

Нарушение диастолической функции ЛЖ является на более ранних стадиях ИБС и связано с

изменениями миокарда, в частности, со снижением его эластичности, и соответственно, способности к расслаблению во время диастолы в результате ишемической контрактуры. У больных ИБС обычной популяции после стентирования и восстановления кровоснабжения диастолическая функция ЛЖ нормализуется. Это происходит вследствие улучшения эластичности миокарда и его способности к растяжению во время диастолы за счет повышения активности исходно ишемизированного, гипо- или акинетичного миокарда. У РПТ этого, как правило, не происходит, что можно связать с выраженным кардиофиброзом, характерным для больных, прошедших стадии хронической почечной недостаточности и программного гемодиализа, а также вследствие гипертрофии миокарда ЛЖ.

Таким образом, поражение миокарда у РПТ с ИБС является результатом органического процесса (кардиофиброза), а также функционального – снижения механической активности (той или иной выраженности) жизнеспособного миокарда. Поэтому в результате его реваскуляризации и улучшения перфузии исходно ишемизированного, но жизнеспособного миокарда происходит улучшение клинического состояния больных. Однако эластические характеристики миокарда остаются сниженными вследствие имеющегося в исходе кардиофиброза.

Учитывая хорошие непосредственные результаты ЭВЛ, уменьшение или полное прекращение приступов стенокардии, улучшение систолической функции ЛЖ, отсутствие случаев ОИМ после ангиопластики за весь период наблюдения, и наконец, снижение показателей летальности больных, можно с определенностью заключить, что ангиопластика и стентирование являются эффективными и безопасными методами реваскуляризации миокарда у реципиентов ПТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1986.
2. *Ким И.Г., Жидкова Д.А., Честухин В.В. и др.* Эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению ишемической болезни сердца после трансплантации почки // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 2. С. 159–168.
3. *Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.Н. и др.* Эффективность хирургического лечения ишемической болезни сердца у реципиентов почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. Т. 6 (38). С. 17–24.
4. *Ким И.Г., Честухин В.В., Казаков Э.Н. и др.* Эффективность реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца после трансплантации почки // Материалы IV Всероссийского съезда трансплантологов. М. 9–10 ноября 2008 г. С. 126–127.



5. *Шумаков В.И., Томилина Н.А., Ким И.Г. и др.* Ишемическая болезнь сердца после трансплантации почки: эпидемиология, факторы риска и хирургические подходы к лечению // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. Т. 11. С. 31–37.
6. *De Meyer M., Wyns W., Dion R. et al.* Myocardial revascularization patients on renal replacement therapy // Clin. Nephrol. 1991. Vol. 36. P. 147–151.
7. *Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 799–805.
8. *Herzog Ch.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Long-Term Outcome of Renal Recipients in the United States After Coronary Revascularization Procedure // Circulation. 2004. V. 109. P. 2866–2871. Vol. 37. P. 64–72.
9. *Herzog Ch.A.* Kidney disease in cardiology // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 43–46.
10. *Herzog Ch.A., Strief J.W., Collins A.J., Gilbertstone A.M.* Case-specific mortality of dialysis patients after coronary revascularization: why don't dialysis patients have better survival after coronary intervention? // Nephrol. Dial. Transpl. 2008. Vol. 23 (8). P. 2629–2633.

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ КАРДИОМИОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КАРДИОМИОПАТИИ

*Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Сaitгареев Р.Ш., Гольц А.М., Захаревич В.М., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

При оценке состояния структурных белков кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии (49 образцов миокарда) выявлены изменения, характерные для дилатационной кардиомиопатии, а также общие нарушения молекулярной структуры, развивающиеся вне зависимости от этиологии заболевания.

*Ключевые слова: структурные белки кардиомиоцитов, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия.*

## EVALUATION OF THE MACROMOLECULAR STRUCTURE OF CARDIAC MYOCYTES IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CARDIOMYOPATHY

*Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Saitgareev R.Sh., Golts A.M., Zakharevich V.M., Gautier S.V.*

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

Assessing the condition of the structural proteins of cardiomyocytes in patients with various forms of cardiomyopathy (49 samples) revealed changes characteristic for dilated cardiomyopathy, as well as common disorders of the molecular structure, developing, regardless of the etiology of the disease.

*Key words: structural proteins of cardiomyocytes, dilated cardiomyopathy, ischemic cardiomyopathy.*

Термином «кардиомиопатия» обозначают гетерогенную группу заболеваний миокарда, неуклонно прогрессирующих и приводящих к тяжелым формам хронической сердечной недостаточности. В частности, пятилетняя выживаемость пациентов после постановки диагноза дилатационная кардиомиопатия составляет 50% [19]. Наиболее эффективным, а иногда и единственным способом лечения больных при этом является трансплантация сердца. С развитием медицинской генетики в последние годы произошел значительный прорыв в понимании природы данной патологии, в частности была предложена новая классификация кардиомиопатий [25]. Успехи фармакотерапии обусловили некото-

рую тенденцию к увеличению продолжительности жизни больных, однако проблема ранней диагностики, выбора тактики лечения и возможного прогнозирования течения заболевания остается актуальной. Это особенно важно при воспалительной (постмиокардитической) форме кардиомиопатии, интерес к которой в последние годы резко возрос [3, 32].

Состояние молекулярной структуры кардиомиоцитов у больных тяжелыми хроническими заболеваниями сердца привлекает внимание исследователей и кардиологов в аспекте понимания процессов, приводящих к дисфункции органа [1, 2, 6, 15, 23, 27]. Кардиомиоцит является сложноорга-

*Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.*

**Контакты:** Куприянова Анна Геннадьевна, к. м. н., зав лабораторией иммуногистохимии.

Тел. 8 916 353 76 06, e-mail: annak2003@bk.ru

низованной клеткой, в структуру которой входит целый ряд белков, выполняющих значительное количество функций: осуществление передачи сигнала и участие в процессе сокращения и расслабления, удержание ее формы, взаимодействие с внеклеточным матриксом и внутриклеточными органеллами, а также соединение друг с другом соседних клеток. В здоровом сердце сочетание структурных белков оптимально. При ряде форм кардиомиопатий в результате мутации генов происходит нарушение синтеза и экспрессии некоторых белков, что приводит к функциональной несостоятельности органа. В настоящее время идентифицировано более 630 мутаций генов саркомера, связанных с развитием кардиомиопатии [14, 29]. Охарактеризован целый ряд белков, подверженных мутациям: тяжелые цепи  $\beta$ -миозина, миозин-связывающий протеин С, актин,  $\alpha$ -тропомиозин, тропонины Т, I, С, титин, десмин, винкулин [12]. Все вышеописанные изменения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов могут быть визуализированы с помощью метода иммунофлюоресценции с использованием меченых антител, что позволяет выявлять уменьшение или увеличение количества белков в определенной локализации и таким образом оценивать степень сохранности кардиомиоцитов.

**Целью** настоящей работы явилась оценка состояния основных структурных белков кардиомиоцитов на материале миокарда реципиентов в конечной стадии сердечной недостаточности с возможным выявлением нарушений, характерных для той или иной формы кардиомиопатии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы образцы миокарда левого желудочка реципиентов, подвергшихся ортотопической аллотрансплантации сердца в ФГБУ «ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России в период с февраля 2008-го по июнь 2011 г., всего 49 удаленных сердец.

Распределение предтрансплантационного диагноза у реципиентов было следующим:

- 1) дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 27 человек (24 мужчины, 3 женщины); в 11 случаях имелась связь заболевания с перенесенной вирусной инфекцией; в 16 случаях диагностировалась идиопатическая кардиомиопатия; возраст больных – от 18 до 59 лет;
- 2) послеродовая кардиомиопатия установлена у одной больной (27 лет);
- 3) гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – 4 человека (2 мужчин, 2 женщины), возраст 45–60 лет;
- 4) у одной реципиентки диагностировали синдром некомпактного миокарда (18 лет);

5) ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – 11 человек, возраст 46–68 лет;

6) 5 человек (мужчины) с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз», возраст 34–62 года.

Образцы миокарда замораживали в жидком азоте, затем заключали в среду OCT (Shandon Cryomatrix). Криостатные срезы исследовали с помощью непрямого метода иммунофлюоресценции. Использовали мышинные моноклональные антитела к ряду основных белков кардиомиоцитов: миозину (US Biological, USA), актину (GenWay Biotech, USA), тропонину I (US Biological, USA), десмину (US Biological, USA), винкулину (US Biological, USA), титину (US Biological, USA). В качестве вторых антител применяли антитела к иммуноглобулину мыши, меченные FITC (Dako, Denmark). Часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином и оценивали состояние миокарда в светлом поле.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структурные белки кардиомиоцитов в большинстве своем не обладают видовой специфичностью и могут быть изучены на материале миокарда млекопитающих [5, 9, 18]. В наших ранних работах локализация некоторых белков была продемонстрирована на миокарде быка и крысы [1, 2, 6]. Миозин на препаратах сердца быка визуализировался в области широких (анизотропных) дисков (рис. 1).

При исследовании состояния сократительных белков кардиомиоцитов пациентов (миозин, актин, тропонин I) результаты получились следующие.

Миозин в миокарде больных гипертрофической, послеродовой кардиомиопатией, у части пациентов с ишемической кардиомиопатией (6 случаев из 11), а также реципиентов с постинфарктным кардиосклерозом (исключая участки склероза) выявляли в нормальной локализации: в области широких дисков (рис. 2).

В пяти образцах миокарда больных ИКМП реакция отсутствовала в центре волокна, что, вероятно, можно объяснить результатом длительной ишемии (рис. 3).

В группе пациентов с диагнозом ДКМП локализацию миозина исследовали на материале 12 удаленных сердец. В 8 образцах выраженных изменений отмечено не было. В 4 случаях выявляли отсутствие экспрессии данного белка в миофиламентах значительного числа кардиомиоцитов, что особенно хорошо видно на поперечных срезах миокарда (рис. 4). Интересно, что в трех случаях из четырех в анамнезе больных прослеживается четкая связь манифестации заболевания с перенесенной вирусной инфекцией (у двоих пациентов в анам-

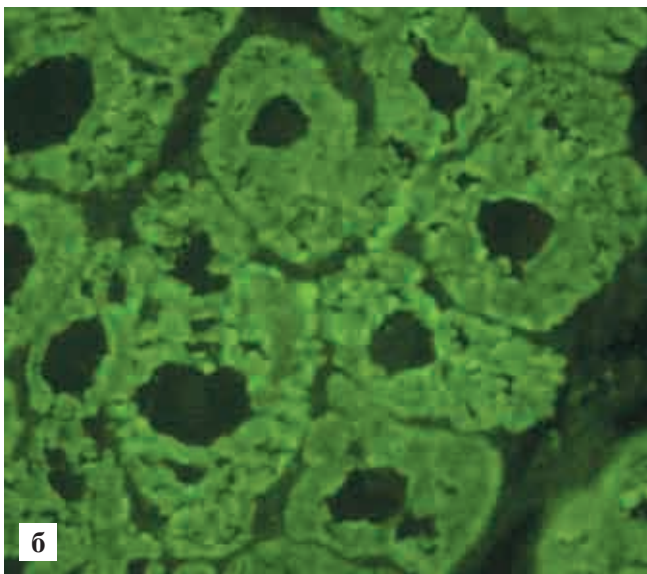
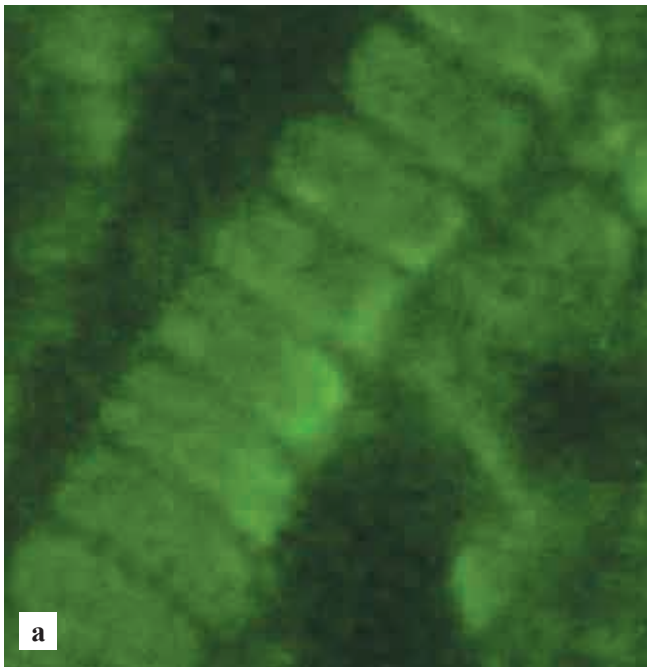


Рис. 1. Миокард сердца быка. Нормальная экспрессия миозина в зоне анизотропных дисков. Криостатные срезы, непрямой метод иммунофлюоресценции: а – продольный срез кардиомиоцитов,  $\times 1000$ , фотоувеличение; б – поперечный срез кардиомиоцитов,  $\times 400$

незе отмечен перенесенный миокардит, у третьего дилатация сердца развилась после перенесенного гриппа).

У больных дилатационной кардиомиопатией сходную картину – отсутствие экспрессии белка в значительной части миофиламентов – мы наблюдали и при исследовании актина (исследовано 12 образцов миокарда). Такие изменения были выявлены в половине случаев (рис. 5). В одном образце реакция почти полностью отсутствовала. Следует отметить, что у данного больного дилатационная кардиомиопатия носила семейный характер.

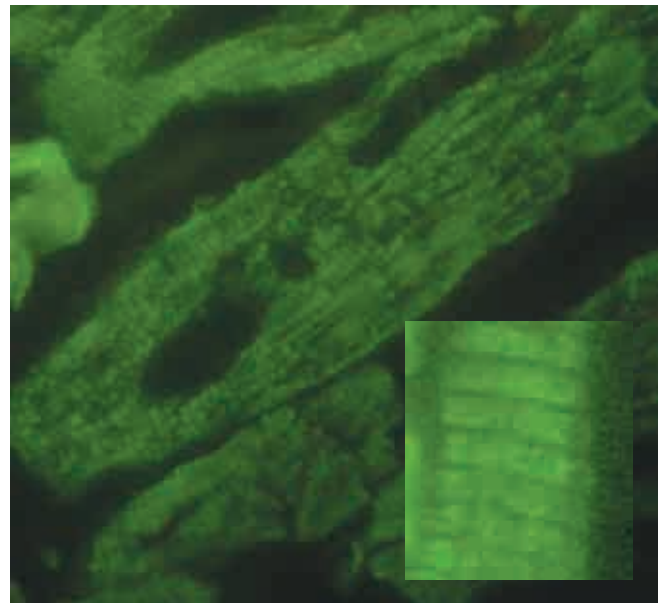


Рис. 2. Миокард реципиента с диагнозом ИКМП. Экспрессия миозина в зоне анизотропных дисков (норма). Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$ . Фрагмент микрофотографии – фотоувеличение



Рис. 3. Миокард больного ИКМП. Отсутствие экспрессии миозина в центре волокна кардиомиоцитов (стрелка). Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$ , фотоувеличение

В остальных пяти случаях экспрессия белка оставалась без изменений и визуализировалась в области узких изотропных дисков.

При исследовании миокарда больной послеродовой кардиомиопатией были выявлены обширные зоны кардиомиоцитов как с нарушенной экспрессией актина, так и сохранные участки (рис. 6)

В миокарде больных гипертрофической кардиомиопатией во всех четырех случаях актин выявлялся в нормальной локализации.

В подгруппе больных ишемической кардиомиопатией в 5 образцах миокарда из 11 экспрессия ак-

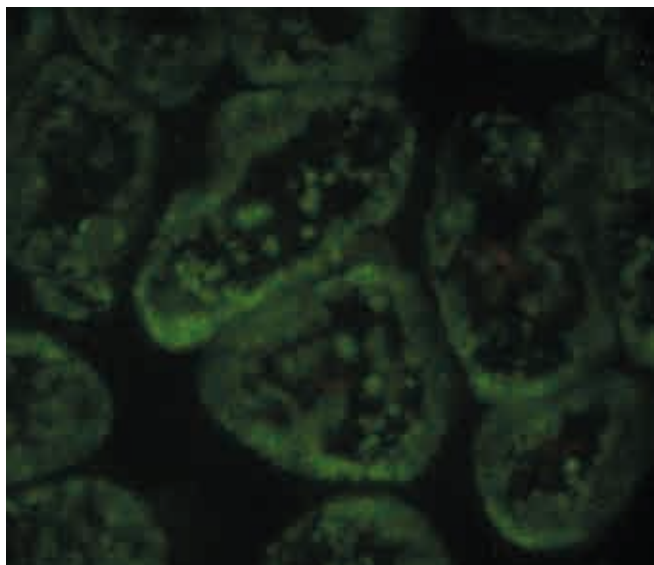


Рис. 4. Миокард больного ДКМП. Отсутствие экспрессии миозина в значительной части миофиламентов. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 1000$

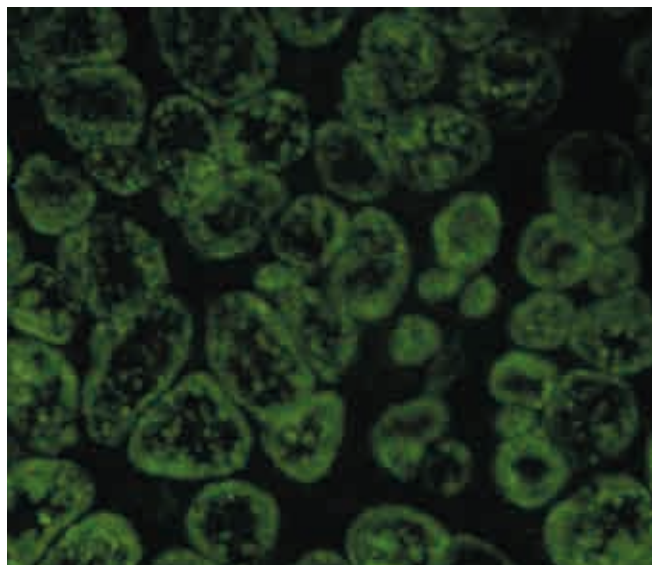


Рис. 5. Миокард больного ДКМП. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции. Отсутствие экспрессии актина в значительной части миофиламентов, поперечный срез кардиомиоцитов,  $\times 400$

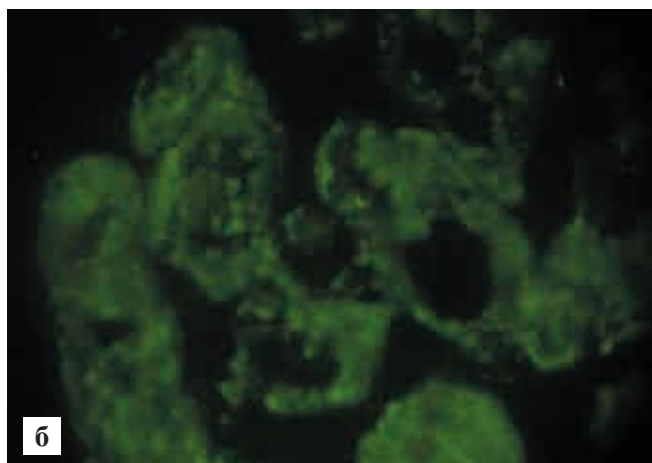
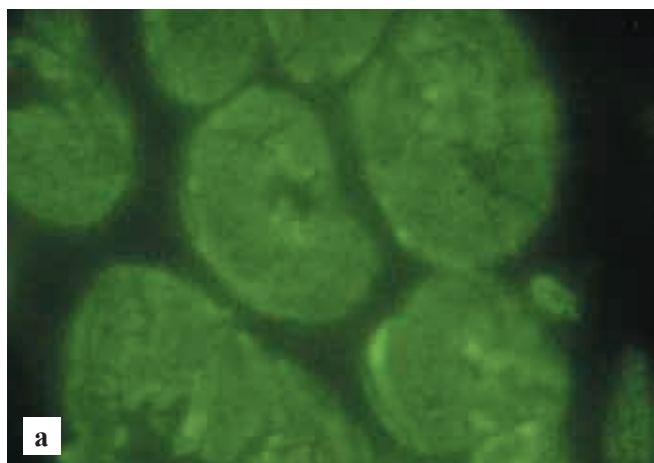


Рис. 6. Миокард больной послеродовой КМП. Криостатные препараты, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 1000$ : а – нормальная экспрессия актина, поперечный срез кардиомиоцитов; б – отсутствие экспрессии актина в значительной части миофиламентов, поперечный срез кардиомиоцитов

тина была ослаблена, в остальных случаях выраженных изменений отмечено не было.

**Тропонин** является регуляторным глобулярным белком, состоящим из трех субъединиц, и в составе тропомиозинового комплекса участвует в процессе мышечного сокращения и расслабления. Иммунофлюоресцентным методом в норме он визуализируется в области широких сократительных дисков. При исследовании миокарда реципиентов аллотрансплантата сердца тропонин I выявляли в виде четкой реакции в области сократительных дисков в 8 из 11 случаев в подгруппе больных с диагнозом ИКМП и в 13 из 27 образцов миокарда у больных ДКМП.

Ослабление реакции в части кардиомиоцитов было отмечено в 14 случаях при исследовании

миокарда больных ДКМП и в 3 образцах миокарда больных ишемической кардиомиопатией (рис. 7). У пациентов с гипертрофической, послеродовой кардиомиопатиями, а также в сохранном миокарде больных с постинфарктным кардиосклерозом выраженных изменений экспрессии данного белка отмечено не было.

**Титин** – белок скелета саркомера. Благодаря эластичным свойствам данного белка после сокращения саркомер приобретает исходную конфигурацию. В норме экспрессия титина представлена в виде двойных узких дисков (рис. 8).

При изучении состояния данного белка у больных различными формами кардиомиопатии результаты нашего исследования в целом совпали с теми данными, которые были продемонстрирова-

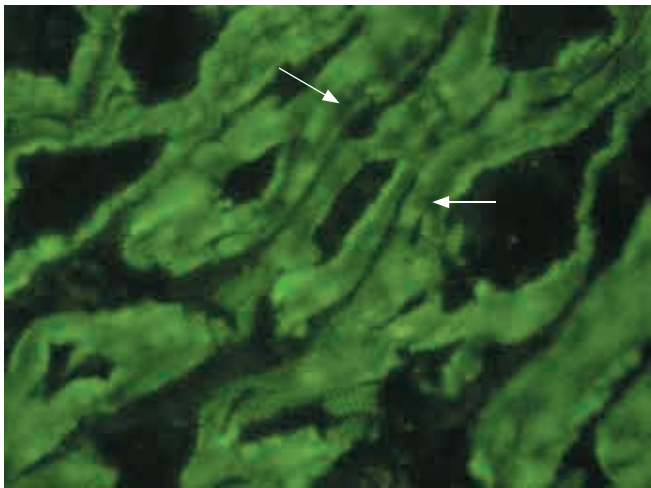


Рис. 7. Миокард больного ДКМП. Ослабление экспрессии тропонина I в участках кардиомиоцитов (стрелки). Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

ны в работе Костина и др. [23]. В нашем исследовании из 27 образцов миокарда больных ДКМП в 20 случаях экспрессия титина была значительно ослаблена: у двоих пациентов реакция почти полностью отсутствовала, а в 18 образцах на фоне резкого ослабления экспрессии сохранялись отдельные кардиомиоциты, в которых реакция оставалась положительной. В семи случаях в миокарде больных ДКМП содержание белка оставалось в норме.

Картину ослабления экспрессии титина мы обнаружили также в 5 образцах из 11 в подгруппе пациентов с ишемической кардиомиопатией (рис. 9). В 6 случаях выраженных изменений выявлено не было. В сохранном миокарде реципиентов с постинфарктным кардиосклерозом экспрессия белка оставалась в норме (рис. 10).

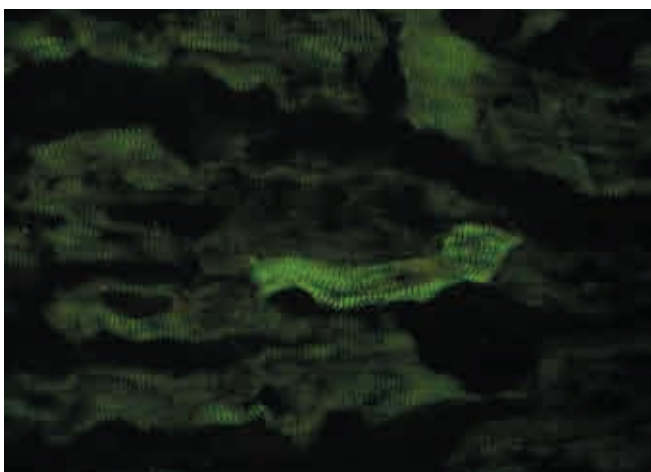


Рис. 9. Миокард больного ИКМП. Ослабление экспрессии титина в подавляющей части миокарда. Сохранение экспрессии в отдельных кардиомиоцитах. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

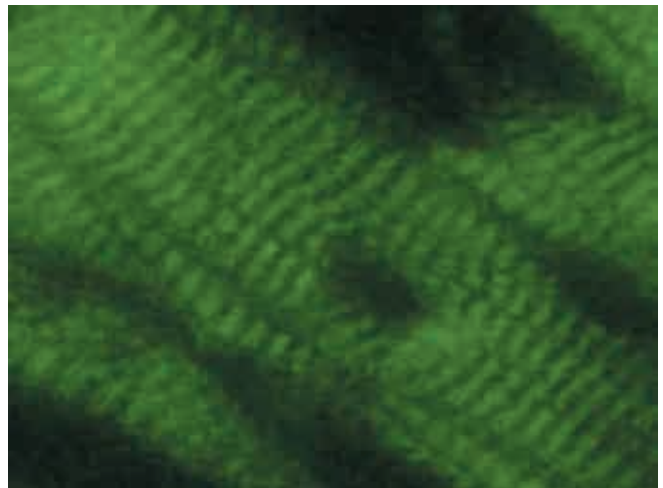


Рис. 8. Миокард сердца быка. Нормальная экспрессия титина в виде двойных дисков. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 1000$

Во всех случаях гипертрофической кардиомиопатии (4 реципиента), а также у реципиентки с послеродовой кардиомиопатией в миокарде выявляли четкую экспрессию данного белка (рис. 10).

Наиболее интересные и четкие изменения нам удалось выявить при визуализации белков истинного и наружного цитоскелета кардиомиоцитов: десмина и винкулина. Десмин является белком истинного цитоскелета и входит в структуру саркомера и вставочных дисков в качестве молекулы адгезии. В норме десмин экспрессируется в области вставочных дисков и Z-линий кардиомиоцитов (рис. 11).

В отличие от работы Di Somma et al. [15] выраженного усиления экспрессии десмина в области Z-дисков у больных ДКМП нами отмечено не было. Чаще всего в данной локализации выявляли равномерное свечение либо отмечали незначительное

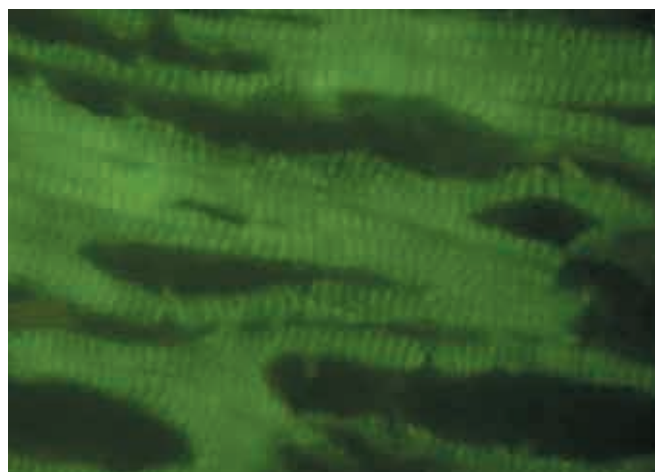


Рис. 10. Миокард больной послеродовой КМП. Нормальная экспрессия титина в кардиомиоцитах. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$ , фотоувеличение

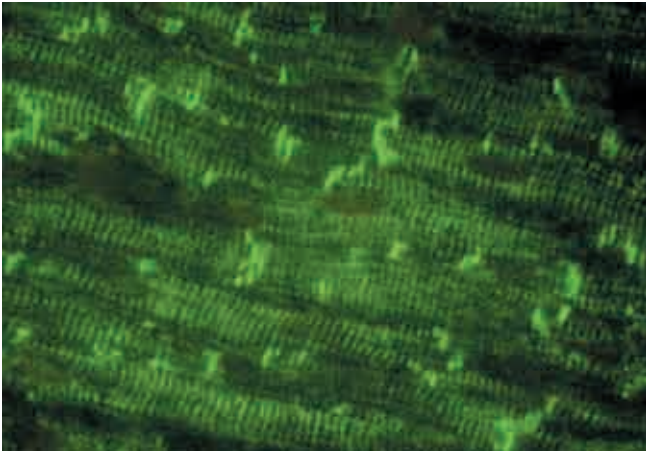


Рис. 11. Миокард сердца быка. Нормальная локализация десмина в зоне Z-линий и вставочных дисков кардиомиоцитов. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

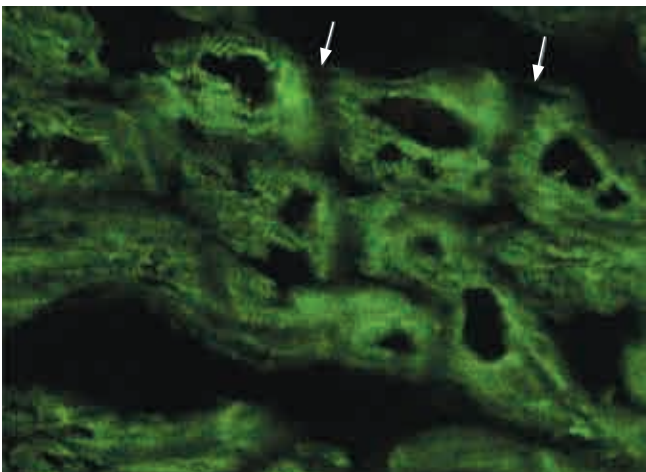


Рис. 12. Миокард больного ДКМП. Отсутствие экспрессии десмина в зоне вставочных дисков кардиомиоцитов (стрелки). В Z-дисках реакция сохранена. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$ , фотоувеличение



Рис. 13. Миокард больного постмиокардитической ДКМП. Экспрессия десмина в зоне Z-линий и во вставочных дисках кардиомиоцитов частично сохранена. Наличие desmin-free-кардиомиоцитов (стрелка). Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

усиление экспрессии белка в отдельных кардиомиоцитах на фоне ослабления реакции в основной массе клеток. Мы обратили внимание, что в большинстве случаев при исследовании миокарда больных дилатационной кардиомиопатией экспрессия десмина отсутствовала во вставочных дисках кардиомиоцитов. Из 27 исследованных образцов миокарда больных данной подгруппы в 18 случаях отмечали практически полное отсутствие белка во вставочных дисках подавляющего числа кардиомиоцитов при сохранившейся экспрессии в области Z-линий (рис. 12).

В одном образце при нормальной экспрессии данного белка в области Z-линий реакция во вставочных дисках была сохранена частично и в одном случае экспрессия десмина почти полностью отсутствовала. В 7 образцах миокарда пациентов с ДКМП были выявлены обширные участки отсутствия реакции в кардиомиоцитах, так называемые desmin-free-зоны (рис. 13).

Данный феномен был отмечен S. Di Somma с соавторами при изучении миокарда больных ишемической кардиомиопатией [16]. Интересно, что в нашем исследовании во всех семи случаях имелась четкая связь развития ДКМП с перенесенной вирусной инфекцией.

В подгруппе реципиентов с диагнозом ишемическая кардиомиопатия выпадение экспрессии десмина в целых группах кардиомиоцитов (desmin-free) отмечали в семи из одиннадцати случаях. В двух случаях экспрессия десмина оставалась в норме, и в двух образцах отмечали значительное ослабление реакции в области вставочных дисков. У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом desmin-free-картину выявляли в трех случаях из пяти, в двух образцах локализация белка оставалась нормальной.

**Винкулин** – мембраноассоциированный белок, который связывает актин цитоскелета с сарколеммой и локализован в области сарколеммы, в так называемых костамерах, в зоне Z-линий, а также входит в состав вставочных дисков [31]. В здоровом миокарде при иммунофлюоресцентном окрашивании костамеры практически незаметны и представлены в виде линейной реакции по окружности кардиомиоцита на поперечном срезе либо в латеральной части кардиомиоцита на продольном срезе. Экспрессия винкулина в норме области Z-линий выражена слабее, чем экспрессия десмина (рис. 14).

При исследовании экспрессии винкулина в подгруппе реципиентов с дилатационной кардиомиопатией были отмечены следующие изменения: из двадцати семи случаев в одиннадцати образцах локализация белка в области сарколеммы оставалась в норме, в 11 случаях была выявлена гипертрофия костамеров (рис. 15).

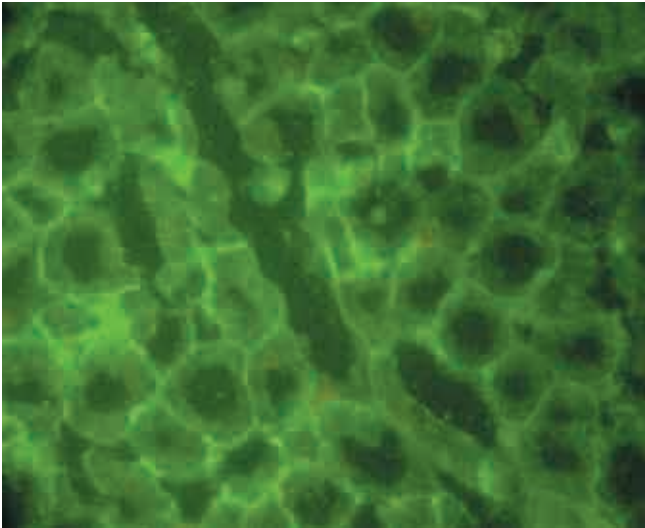


Рис. 14. Миокард сердца быка, поперечный срез. Нормальная локализация винкулина в зоне сарколеммы кардиомиоцитов. Криостатный срез, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

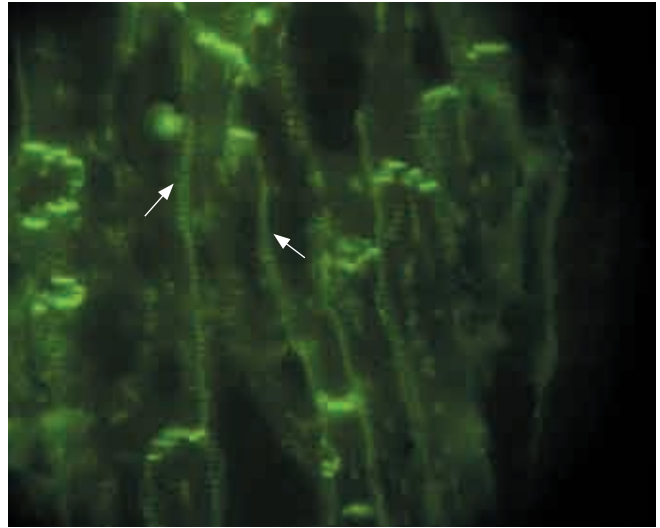


Рис. 15. Миокард больного дилатационной кардиомиопатией, продольный срез кардиомиоцитов. Гипертрофия костамеров (стрелки). Криостатный препарат, реакция с антителами к винкулину, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$ , фотоувеличение

Интересно, что в 22 образцах из 27 отмечали усиление реакции в зоне Z-линий, что выглядело как выраженная, часто нерегулярная поперечная исчерченность саркоплазмы кардиомиоцитов. При этом в двух случаях (миокард больного с ДКМП и пациентки с синдромом некомпактного миокарда) на фоне такого усиления отмечали ослабление экспрессии белка в области костамеров (рис. 16). Необходимо отметить, что возраст реципиентов, в удаленных сердцах которых отмечали ослабление реакции в зоне костамеров, не превышал 23 лет (18 и 23 года).

Следует подчеркнуть, что в образцах миокарда четверых реципиентов данной подгруппы было обнаружено формирование тяжелой винкулина, пронизывавших саркоплазму кардиомиоцита от цитоплазматической мембраны клетки вплоть до перинуклеарной области кардиомиоцитов (рис. 17):

При исследовании миокарда пациентки с послеродовой кардиомиопатией наряду с резкой гипертрофией костамеров выявили усиление экспрессии белка в области Z-линий, которое визуализировалось как диффузная, равномерная, тонкая исчерченность цитоплазмы. В миокарде реципиентов с гипертрофической кардиомиопатией в двух случаях локализация винкулина оставалась в норме, в одном образце отмечали гипертрофию костамеров и в одном случае одновременно с увеличением костамеров отмечали дискретное усиление реакции в цитоплазме (рис. 18). Данный тип распределения винкулина был отмечен группой J. Schaper [27]. Исследователи объяснили это инвагинацией T-трубочек в сарколемму кардиомиоцита и усилением экспрессии винкулина в данной локализации,

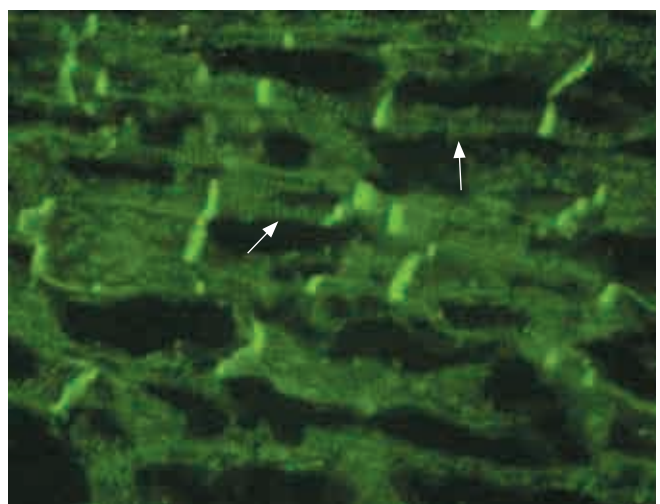


Рис. 16. Миокард больного дилатационной кардиомиопатией, продольный срез кардиомиоцитов. Усиление экспрессии винкулина в цитоплазме кардиомиоцитов. Ослабление реакции в области костамеров (стрелки). Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 400$

что в дальнейшем было подтверждено в работе Костина с соавторами [22].

В подгруппе реципиентов с ишемической кардиомиопатией в 6 из 11 образцов миокарда локализация винкулина оставалась в норме, в четырех образцах отмечали усиление реакции в области Z-линий и в одном случае выявили гипертрофию костамеров. Усиление экспрессии данного белка в зоне Z-линий было обнаружено в миокарде двоих реципиентов с постинфарктным кардиосклерозом, у остальных пациентов этой подгруппы винкулин визуализировался в нормальной локализации.



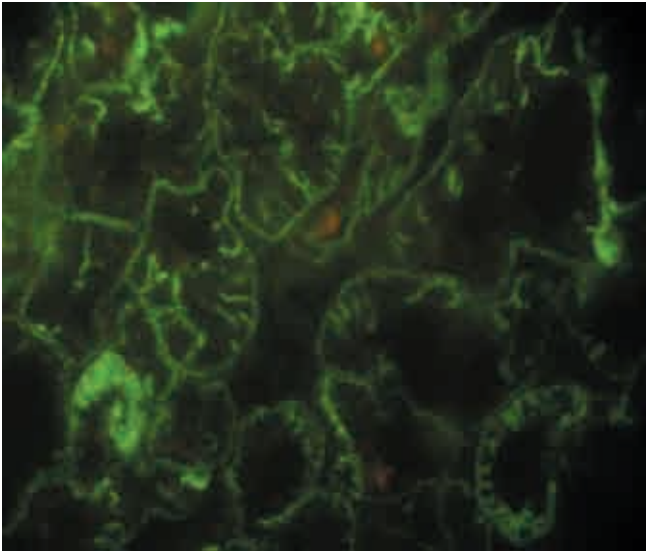


Рис. 17. Миокард больного дилатационной кардиомиопатией, поперечный срез кардиомиоцитов. Проникновение винкулина глубоко в цитоплазму клетки. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 1000$

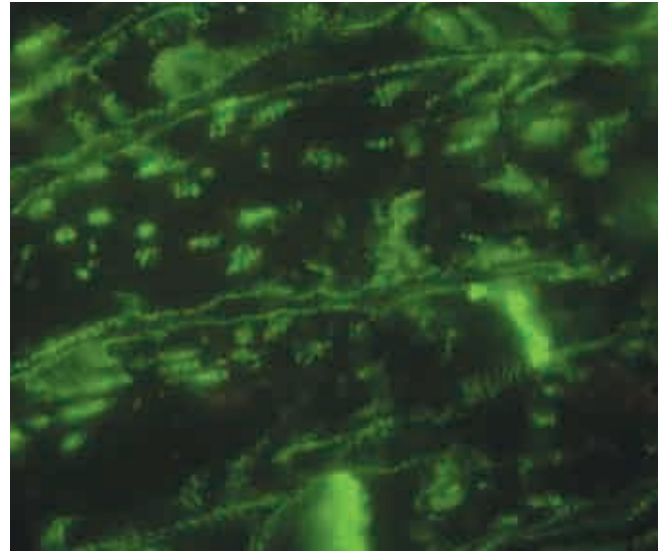


Рис. 18. Миокард больной гипертрофической кардиомиопатией, поперечный срез кардиомиоцитов. Усиление экспрессии винкулина в зоне Т-трубочек, проникающих в цитоплазму кардиомиоцита. Криостатный препарат, непрямой метод иммунофлюоресценции,  $\times 1000$

## ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нам удалось продемонстрировать, что в конечной стадии сердечной недостаточности молекулярная структура кардиомиоцитов претерпевает серьезные изменения. При этом нарушения в белках сократительного аппарата (миозин и актин) были обнаружены в относительно небольшом числе случаев. Это можно объяснить, с одной стороны, тем, что исследования данных белков проводили лишь на части удаленных сердец. С другой стороны, наличие мутаций, приводящих к выраженному нарушению синтеза сократительных белков, вероятнее всего, влечет за собой резкое, практически не компенсируемое ухудшение функции сердца, в результате чего больные погибают еще в детском возрасте. Однако мутации генов, отвечающих за синтез сократительных белков миокарда, скорее всего, не являются единственной причиной повреждения сократительного аппарата кардиомиоцитов. Так, в экспериментальной работе, выполненной группой Safoio et al. [10], показано, что тяжелые цепи  $\alpha$ - и  $\beta$ -сердечного миозина являются мишенью для аутоантител при дилатационной кардиомиопатии. Пусковым механизмом развития данного процесса может послужить вирусная инфекция, что было продемонстрировано Safoio et al. в более поздней работе [11]. Интересно, что в нашем исследовании в подгруппе пациентов с ДКМП из четырех случаев отсутствия экспрессии миозина в зоне анизотропных дисков в трех прослеживалась четкая анамнестическая связь манифестации заболевания с вирусной инфекцией. У четвертого пациента со сходной иммуногистохимической кар-

тиной такой связи не выявлено, однако его возраст на момент выполнения аллотрансплантации сердца (54 года) позволяет предположить вторичное развитие дилатационной кардиомиопатии. Отсутствие экспрессии миозина в центре волокна в образцах миокарда больных с диагнозом ишемическая кардиомиопатия позволяет сделать предположение о влиянии ишемии на состояние макромолекулярной структуры кардиомиоцитов и допустить возможность существования соматической мутации белков. Такая возможность на протяжении многих лет отрицалась, так как считалось, что у взрослого человека кардиомиоциты практически не пролиферируют [5]. Однако в последние годы появился ряд статей, в которых данное утверждение опровергается [8, 28].

При оценке содержания тропонина I в миокарде пациентов с различными формами кардиомиопатии и аллотрансплантатом сердца мы получили ожидаемые результаты: резких изменений в содержании данного белка отмечено не было. Уменьшение экспрессии и перераспределение содержания тропонина I было отмечено у половины пациентов с диагнозом дилатационная кардиомиопатия и менее чем у трети (в трех образцах из одиннадцати) пациентов с диагнозом ишемическая кардиомиопатия. Данные результаты нашли подтверждение в обзорной статье Chang, где показано, что мутации генов, ответственных за синтез тропонинов, в том числе и тропонина I, могут приводить к развитию различных форм кардиомиопатии [13].

Титин, как было сказано выше, отвечает за эластичную прочность саркомера и играет важную

роль в процессе растяжения и сокращения мышечного волокна. Возможное участие нарушения экспрессии данного белка в развитии тяжелой патологии миокарда было показано в работе Костина с соавторами (2000), что совпадает с результатами нашего исследования: в 20 из 27 образцов миокарда больных ДКМП, а также в 5 из 11 образцов миокарда больных ИКМП выявлено резкое ослабление экспрессии. Участие мутаций генов, ответственных за синтез титина, в развитии дилатационной кардиомиопатии было подтверждено также группой исследователей под руководством Herman [21]. Мутации выявляли в 25% случаев у больных семейной формой кардиомиопатии и в 18% в случае спорадического возникновения заболевания.

Как было отмечено выше, наиболее яркие изменения мы обнаружили при оценке состояния десмина и винкулина в исследуемых образцах миокарда. Перераспределение десмина в миокарде больных дилатационной кардиомиопатией было отмечено еще в 1991 году группой исследователей под руководством J. Schaperg на небольшом количестве материала (8 трансплантированных сердец). Авторы подчеркивали нерегулярность расположения Z-линий, а также усиление реакции в цитоплазме кардиомиоцитов в исследуемом миокарде по сравнению с контрольной группой. В более поздней работе Di Somma et al. [15] также отмечали нерегулярное расположение десмина и усиление реакции в зоне Z-линий. В нашем исследовании выраженного усиления реакции в области Z-дисков мы не отмечали, скорее наоборот, на фоне ослабленной экспрессии белка в части клеток экспрессия оставалась нормальной. Данный факт можно объяснить рядом причин: субъективностью оценки препаратов, различием методик (группа Di Somma окрашивали препараты иммунопероксидазным методом), а также особенностями популяции больных.

В наших ранних работах [2, 6], проведенных на незначительном количестве материала, мы обратили внимание на интересную особенность распределения десмина в миокарде больных дилатационной кардиомиопатией: экспрессия белка отсутствовала в области вставочных дисков кардиомиоцитов. В настоящем исследовании такая картина наблюдалась в 18 из 27 образцов миокарда больных дилатационной кардиомиопатией. Вставочные диски являются сложным образованием, состоящим из значительного числа белковых соединений, в том числе и десмина [1, 18, 26]. Помимо механического соединения отдельных клеток мышечного волокна вставочные диски обеспечивают передачу сигнала сокращения и расслабления от одного кардиомиоцита другому. Для обеспечения оптимальных условий функционирования сердца обязательным

является нормальное соотношение белков [17, 18]. Очевидно, что выпадение даже одного компонента из такой структуры может приводить к неуклонному ухудшению функции органа, хотя последствия такого нарушения не настолько критичны, как при повреждениях сократительного аппарата кардиомиоцита. Вероятно, это происходит за счет частичной компенсации функции десмина другими белками, входящими в состав вставочного диска. Интересным является наблюдение почти полного отсутствия десмина в кардиомиоцитах миокарда больного этой подгруппы. Аллотрансплантация сердца данному пациенту была выполнена в возрасте 23 лет. Еще один случай практически полного отсутствия экспрессии десмина был выявлен нами при исследовании аутопсийного материала 19-летнего больного дилатационной кардиомиопатией, в дальнейшем у этого пациента при генетическом исследовании материала были обнаружены нарушения в гене, отвечающем за синтез десмина (результаты исследования не вошли в данную работу). Вероятно, при угнетении синтеза десмина и полном исчезновении его из структур кардиомиоцита происходит резкое нарушение функции миокарда, требующее трансплантации органа либо приводящее к гибели пациента [1].

Резкое ослабление экспрессии десмина во вставочных дисках кардиомиоцитов больных ИКМП (2 случая из 11) можно объяснить развитием сочетанной патологии миокарда. Так, в обзорной статье Luk et al. [24] показана возможность вторичного развития ДКМП на фоне атеросклеротического поражения сосудов.

В большинстве образцов миокарда больных ИКМП (7 из 11), а также у части больных ДКМП (7 из 27) мы наблюдали картину так называемых desmin-free-кардиомиоцитов. Интересно, что во всех семи случаях развития ДКМП у больных имелась четкая анамнестическая связь с перенесенной вирусной инфекцией. Такие сходные изменения кардиомиоцитов в миокарде больных с различной патологией позволяют предположить наличие общих механизмов, приводящих к нарушению структурных белков, вне зависимости от основной причины заболевания. Подобное предположение было высказано в работе Hein et al. [20].

Общие для разных патологий изменения были отмечены также при оценке состояния винкулина и заключались в гипертрофии костамеров и накоплении белка в области T-трубочек, что визуализировалось при иммунофлюоресцентном окрашивании как усиление реакции в зоне Z-линий. Скорее всего, на определенном этапе усиление экспрессии винкулина в данных областях является компенсаторным механизмом. Однако чрезмерное его накопление может затруднять передачу сигнала

сокращения и расслабления из клетки экстрацеллюлярному матриксу и обратно в области костамеров, а также препятствовать выходу ионов кальция из Т-трубочек в саркоплазму клетки, что резко снижает способность сердечной мышцы к сокращению и ведет к усилению так называемой жесткости миокарда. Наибольшая степень накопления винкулина в области Т-трубочек была отмечена при дилатационной кардиомиопатии. Подобное явление, вероятно, обусловлено мутацией генов, ответственных за синтез винкулина и связывание белка в характерной для него локализации [2]. Интересны также два случая практически полного отсутствия экспрессии винкулина в зоне костамеров и сарколеммы кардиомиоцитов, выявленные в нашем исследовании. В экспериментальной работе группой Zemljic-Harpf et al. [30] было продемонстрировано, что в группе линейных мышей с нокаутом по гену винкулина особи начали погибать с 6-недельного возраста, ни один грызун не дожил до 6 месяцев. Экстраполируя возраст животных на человека, авторы пришли к выводу, что при повреждении гена, ответственного за синтез винкулина, патологические события (внезапная смерть, развитие кардиомиопатии) у людей могут происходить в подростковом или молодом взрослом возрасте. Нашим пациентам, в кардиомиоцитах которых выявили отсутствие экспрессии винкулина в зоне сарколеммы и костамеров, аллотрансплантация сердца была выполнена в возрасте 18 и 23 лет.

Характеристика нарушений структуры кардиомиоцитов, продемонстрированная нами на образцах миокарда больных различными формами кардиомиопатии, могла бы быть полезна клиницистам не только с точки зрения уточнения диагноза. Визуализация состояния структуры миокарда может использоваться также в качестве оценки эффективности левожелудочкового обхода, который в последние годы рассматривается некоторыми авторами как альтернатива трансплантации сердца [4, 7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены изменения структурных белков кардиомиоцитов, характерные для дилатационной кардиомиопатии, а также нарушения, сходные у больных с различной патологией, что, вероятно, обусловлено наличием общих механизмов повреждения вне зависимости от основной причины заболевания.

Возможность визуализации и оценки состояния макромолекулярной структуры миокарда может быть использована с целью уточнения этиологии заболевания, а также применяться в качестве контроля лечения при альтернативных способах терапии конечной стадии сердечной недостаточности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Ильинский И.М., Северин В.В.* Молекулярно-биологическая структура кардиомиоцита // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 4. С. 89–94.
2. *Белецкая Л.В., Куприянова А.Г., Куренкова Л.Г., Гольц А.М., Кормер А.А.* Изменения макромолекулярной структуры кардиомиоцитов при идиопатической кардиомиопатии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2007. Т. 34. № 2. С. 33–35.
3. *Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др.* Дилатационная кардиомиопатия как клинический синдром: опыт нозологической диагностики с использованием биопсии и подходы к лечению // Терапевтический архив. 2011. Т. 83. № 9. С. 41–48.
4. *Иткин Г.П., Трухманов С.Б., Шемакин С.Ю. и др.* Применение вспомогательных насосов для восстановления функции миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. № 3. С. 82–85.
5. *Румянцев П.П.* Кардиомиоциты в процессах дифференцировки и регенерации. Ленинград: Наука. 1982. 315 с.
6. *Beletskaya L.V., Kupriyanova A.G., Zaidenov V.A. et al.* Altered cytoskeletal protein localization in cardiomyocytes of idiopathic cardiomyopathy patients // J. Heart Lung Transplant. Aug. 2007. Vol. 26. № 8. P. 868–870.
7. *Aquila L.A., McCarthy P.M., Smedira N.G. et al.* Cytoskeletal structure and recovery in single human cardiac myocytes // J Heart Lung Transplant. 2004. Vol. 8. P. 954–963.
8. *Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al.* Evidence for cardiomyocyte renewal in humans // Science. 2009. Vol. 324. P. 98–102.
9. *Borrmann C.M., Grund C., Kuhn C. et al.* The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates. II. Colocalizations of desmosomal and fascia adhaerens molecules in the intercalated disk // Eur. J. Cell. Biol. 2006.
10. *Caforio A.L., Grazzini M., Mann J.M. et al.* Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy // Circulation. 1992. Vol. 85. P. 1734–1742.
11. *Caforio A.L., Calabrese F., Angelini A. et al.* A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis // European Heart Journal. 2007. Vol. 28. P. 1326–1333.
12. *Chang A.N. and Potter J.D.* Sarcomeric Protein Mutations in Dilated Cardiomyopathy // Heart Failure Reviews. 2005. Vol. 10. P. 225–235.
13. *Chang A.N., Parvatiyar M.S., Potter J.D.* Troponin and cardiomyopathy // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2008. Vol. 369. P. 74–81.
14. *Charron P.* Clinical genetics in cardiology // Heart. 2006. Vol. 92. P. 1172–1176.
15. *Di Somma S., Marotta M., Salvatore G. et al.* Changes in myocardial cytoskeletal intermediate filaments and myocyte contractile dysfunction in dilated cardiomyopathy: an in vivo study in humans // Heart. 2000. Vol. 84. P. 659–667.

16. *Di Somma S., Di Benedetto M.P., Slavatore G., et al.* Desmin-free cardiomyocytes and myocardial dysfunction in end stage heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* 2004. Vol. 6. P. 389–398.
17. *Ehler E., Perriard J.K.* Cardiomyocyte cytoskeleton and myofibrillogenesis in healthy and diseased heart // *Heart Fail Rev.* 2000. Vol. 3. P. 259–269.
18. *Franke W.W., Borrmann C.M., Grund C., Pieperhoff S.* The area composita of adhering junctions connecting heart muscle cells of vertebrates. I. Molecular definition in intercalated disks of cardio-myocytes by immunoelectron microscopy of desmosomal proteins // *Eur. J. Cell. Biol.* 2006. Vol. 85. № 2. P. 69–82.
19. *Grogan M., Redfield M.M., Bailey K.R. et al.* Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 26. P. 80–84.
20. *Hein S., Kostin S., Heling A. et al.* The role of cytoskeleton in heart failure // *Cardiovascular Research.* 2000. Vol. 45. P. 273–278.
21. *Herman D.S., Lam L., Taylor M.R. et al.* Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Feb 16. Vol. 336 (7). P. 619–628.
22. *Kostin S., Scholz D., Shimada T. et al.* The internal and external protein scaffold of the T-tubular system in cardiomyocytes // *Cell Tissue Res.* 1998. Vol. 294. P. 449–460.
23. *Kostin S., Hein S., Arnon E., Scholz D., Schaper J.* The cytoskeleton and related proteins in human failing heart // *Heart Fail. Rev.* 2000. Vol. 3. P. 271–280.
24. *Luk A., Ahn E., Soor GS et al.* Dilated cardiomyopathy: a review // *J. Clin. Pathol.* 2009. Vol. 62. P. 219–225.
25. *Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al.* Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 1807–1816.
26. *Pieperhoff S., Barth M., Rickelt S., Franke W.W.* Desmosomal Molecules In and Out of Adhering Junctions: Normal and Diseased States of Epidermal, Cardiac and Mesenchymally Derived Cells // *Dermatol. Res Pract.* Volume 2010, Article ID 139167, 12 pages, doi:10.1155/2010/139167
27. *Shaper J., Froede R., Hein St. et al.* Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy // *Circulation.* 1991. Vol. 83. № 2. P. 504–505.
28. *Urbanek K., Torella D., Sheikh F. et al.* Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005. 102: 8692–8697.
29. *Xu Q., Dewey S., Nguyen S., Gomes A.V.* Malignant and benign mutations in familial cardiomyopathies: insights into mutations linked to complex cardiovascular phenotypes // *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2010 May. Vol. 48 (5). P. 899–909.
30. *Zemljic-Harpf A., Miller J.C., Henderson S.A. et al.* Cardiac – myocyte-specific excision of the vinculin gene disrupts cellular junctions, causing sudden death or dilated cardiomyopathy // *Mol. Cell. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 7522–7537.
31. *Zemljic-Harpf A., Manso A.M., Ross S.R.* Vinculin and Talin: Focus on the Myocardium // *J. Investig. Med.* 2009. Vol. 57 (8). P. 849–855.
32. *Zhao P., Sharma A.C., Ren J.* Pathogenesis and therapy of autoimmunity-induced dilated cardiomyopathy // *Front Biosci.* 2009 Jan 1. Vol. 14. P. 1708–1715.



▶ Cardiovascular

POLYMAILLE® C



POLYTHESE®

**NEW**  
POLYMAILLE®  
Extra Thin



# Превосходный выбор для кардиохирурга



POLYPATCH®



POLYBRANCH®

ePTFE

POLYMAILLE®  
**FLOW Plus**  
**Heparin**



Реклама

**PEROUSE**  
MEDICAL

Cardiovascular Division - Route du Manoir - 60173 Ivry le Temple - France  
Tél: 33 (0) 3 44 08 17 00 - Fax: 33 (0) 3 44 08 17 01

[www.perousemedical.com](http://www.perousemedical.com)



**ЭСКАМЕД**  
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка д.31, корпус Г  
Тел.: +7 (495) 958-18-70; 925-81-58  
[info@escamed.ru](mailto:info@escamed.ru)

# Полная уверенность с контролем качества

## Представляем VeriQ<sup>c</sup> систему

Комбинация ультразвукового изображения и измерения времени транзитного потока (ТТФМ) в одной системе, которая специально разработана для сердечно-сосудистых процедур.



VeriQ система дает хирургу полный контроль над планированием, навигацией и верификацией процедуры аортокоронарного шунтирования.

Система VeriQ<sup>c</sup> позволяет снизить риск развития инсульта, инфаркта миокарда, несостоятельности шунта, рецидивирования стенокардии, обеспечивая высокое качество жизни пациента.

## Области применения

- кардиохирургические операции;
- сосудистые операции;
- операции трансплантации (печень, почки).

### НОВИНКА!

Ультразвуковое изображение и измерение времени транзитного потока (ТТФМ) в одной системе.



**ЭСКАМЕД**  
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка д.31, корпус Г  
Тел.: +7 (495) 958-18-70; 925-81-58  
info@escamed.ru

## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Зуглова Е.А.<sup>1</sup>, Каганов Б.С.<sup>1</sup>, Шарафетдинов Х.Х.<sup>1</sup>, Плотникова О.А.<sup>1</sup>, Алексеева Р.И.<sup>1</sup>, Кандидова И.Е.<sup>2</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>, Шпитонков М.И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ питания» РАМН, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>3</sup> Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, г. Москва

В настоящее исследование включены 52 пациента – 39 женщин и 13 мужчин, которым выполнена трансплантация почки. Длительность периода после трансплантации составила от 1 года до 22 лет. Проведен анализ пищевого статуса пациентов в поздние сроки после трансплантации почки. В статье обсуждается роль лечебного питания и отдельных компонентов диетотерапии в коррекции метаболических нарушений и снижения риска развития осложнений (сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и др.) у пациентов в поздние сроки после трансплантации почки.

*Ключевые слова:* лечебное питание, трансплантация почки, метаболические нарушения.

## CORRECTION OF DISTURBANCES OF THE NUTRITION STATUS IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Zuglova E.A.<sup>1</sup>, Kaganov B.S.<sup>1</sup>, Sharafetdinov Kh.Kh.<sup>1</sup>, Plotnikova O.A.<sup>1</sup>, Alekseeva R.I.<sup>1</sup>, Kandidova I.E.<sup>2</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>2</sup>, Shpionkov M.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Institute of Nutrition» under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

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

<sup>3</sup> Dorodnicyn Computing Centre of RAS, Moscow

In this study 52 patients (39 female and 13 male) were included. All of them were undergoing kidney transplantation. Duration of the period after transplantation was from 1 year to 22 years. There was an analysis of nutrition status in patients with long-term kidney transplantation. In this article discusses the role of diet therapy and its particular components in correction of metabolic disorders and reducing the risk for development of complications (cardiovascular, type 2 diabetes mellitus, obesity, etc.) in patients with long-term after kidney transplantation.

*Key words:* diet therapy, kidney transplantation, metabolic disorders.

Трансплантация почки (ТП), как известно, является методом выбора в лечении больных с терминальной ХПН, так как обеспечивает более высокую по сравнению с диализом степень медицинской и социальной реабилитации, большую ожидаемую продолжительность жизни и лучшее качество жизни [12, 18]. За последние годы выживаемость

ренальных трансплантатов и реципиентов существенно улучшилась благодаря изменению иммуносупрессивной терапии, улучшению подготовки реципиента, совершенствованию хирургической техники, ранней диагностике и лечению посттрансплантационных осложнений. Однако, несмотря на значительный прогресс в иммуносупрессии и

*Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.*

**Контакты:** Зуглова Елена Александровна, аспирант НИИ питания РАМН.

**Тел.** (499) 794-3541, **e-mail:** zenara@yandex.ru

улучшении результатов ТП, серьезной проблемой в поздние сроки после трансплантации остается прогрессирующая дисфункция ренального трансплантата, которая приводит к снижению функции пересаженного органа и в итоге – к потере трансплантата [14].

Патогенез поздней дисфункции аллотрансплантата представляет собой сложный многофакторный процесс, в котором принимают участие как иммунные факторы (антигензависимые, приводящие к иницированию хронической трансплантационной нефропатии), так и неиммунные (гемодинамические, метаболические) механизмы, стимулирующие дальнейшее развитие нефросклероза, причем последние зачастую играют доминирующую роль. В снижении функции трансплантированной почки важная роль отводится ключевым компонентам метаболического синдрома, таким как гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертония, которые, в свою очередь, тесно связаны с развитием абдоминального ожирения. [2–4]. По данным Baylor University Medical Center [8], у реципиентов почки, имевших ожирение до начала заболевания, масса тела (МТ) часто возвращается к исходным значениям после ТП, а у пациентов, которые имели нормальную МТ, отмечается ее нарастание. Причины ожирения после ТП являются мультифакторными и включают в себя генетическую предрасположенность, избыточное питание, гиперфагию, развивающуюся на фоне стероидной терапии, побочные эффекты стероидных препаратов, приводящих к увеличению массы жировой ткани в организме, низкая физическая активность, низкая мотивация на соблюдение диетических рекомендаций [6–8, 10]. Ожирение развивается у 20% пациентов после ТП, ухудшает течение связанных с ним заболеваний, ассоциируется с развитием посттрансплантационного метаболического синдрома и повышением летальности [5, 9, 15, 17].

Развитие в поздние сроки после ТП белково-энергетической недостаточности (БЭН), сопровождающейся высокой скоростью обменных процессов, потерей тощей МТ, истощением энергетических и пластических запасов организма, требует увеличения поступления энергии с пищей до 30–35 ккал/кг МТ и более [8, 16, 17], при этом потребность в энергии, согласно рекомендациям American Dietetic Association [8], определяется индивидуально в соответствии с задачами нутритивной поддержки у этого контингента больных.

Различные иммуносупрессивные препараты, такие как кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя формированию нарушений липидного обмена и артериальной гипертонии [11, 16].

Артериальная гипертония регистрируется у 50–80% больных с пересаженной почкой [4, 16].

Гиперлипидемия часто наблюдается у больных после трансплантации почки, при этом наиболее характерным является повышение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) [13, 16].

Как известно, диетотерапия является неотъемлемым компонентом комплексного лечения при АТП, играющим существенную роль в достижении лечебного эффекта в условиях метаболической реадaptации организма и постоянной иммуносупрессии.

Одной из задач диетотерапии в ранний и поздний посттрансплантационный период является уменьшение побочного действия современных иммуносупрессивных препаратов [8], с одной стороны, позволяющие снизить частоту отторжения почечного трансплантата, с другой – повышающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений, диабета, хронической трансплантационной нефропатии, опухолей.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности диетотерапии у пациентов в поздние сроки после ТП с учетом факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета, ожирения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях стационара на базе отделения болезни обмена веществ НИИ питания РАМН было обследовано 52 пациента (мужчин – 25,6%, женщин – 74,4%) после ТП, выполненной по поводу хронической болезни почки в ее терминальной стадии, в возрасте от 20 до 60 лет (в среднем  $38,1 \pm 1,5$  года). Длительность периода после ТП составила от 1 года до 22 лет (в среднем  $7,9 \pm 0,9$ ), из них у 20,5% – от 1 года до 2 лет, у 20,5% – от 3 до 5 лет, у 17,9% – от 6 до 10 лет, у 41,1% – свыше 10 лет.

Все пациенты в зависимости от сроков трансплантации были разделены на 3 группы. В 1-ю группу исследования вошли пациенты со сроком трансплантации от 1 года до 2 лет. Вторую группу составили пациенты со сроком трансплантации от 2 до 5 лет, в 3-ю группу вошли пациенты со сроком трансплантации свыше 5 лет.

Все пациенты получали 2- или 3-компонентную поддерживающую иммуносупрессию, включающую кортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты или азатиоприн, циклоспорин А или такролимус в различных комбинациях.

О функциональном состоянии трансплантированной почки и наличии дисфункции почечного трансплантата судили по показателям протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).



Из сопутствующих заболеваний у обследованных больных диагностированы ожирение I–III степени (40,4%), артериальная гипертония (76,9%), ИБС (21,2%), нарушение толерантности к глюкозе (3,8%), сахарный диабет 1-го типа (7,7%), хронический гастродуоденит (3,8%), хронический некалькулезный холецистит (36,5%), хронический гипотиреозидит (11,5%), вторичная катаракта (19,2%), асептический некроз головки бедренной кости (3,8%).

Из рис. 1 видно, что у 40,4% пациентов было диагностировано ожирение, преимущественно абдоминального типа: ИМТ  $37,0 \pm 2,0$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии (ОТ)  $111,6 \pm 3,1$  см, окружность бедер (ОБ)  $117,8 \pm 3,4$  см, соотношение ОТ/ОБ –  $0,95 \pm 0,03$ . Ожирение I степени выявлялось у 13,5%, II степени – у 15,4%, III степени – у 11,5% больных. Избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлена у 11,5%, нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 32,7%, недостаточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 9,6% пациентов.

У 9,6% больных выявлялась артериальная гипертония (АГ) 1-й степени, у 28,8% – АГ 2-й степени, у 38,5% – АГ 3-й степени. О наличии и степени АГ судили как по уровню артериального давления, так и по применению гипотензивных препаратов. Средний по всей группе наблюдения уровень систолического артериального давления (САД) составил  $141,5 \pm 3,4$  мм рт. ст., диастолического (ДАД) –  $89,6 \pm 2,3$  мм рт. ст. В качестве гипотензивных препаратов применялись комбинации β-блокаторов и/или антагонистов кальциевых каналов с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Из числа пациентов с диагностированной ИБС у одного в анамнезе был инфаркт миокарда.

Помимо поддерживающей иммуносупрессии и комбинированной гипотензивной терапии большинству больных проводилась фармакотерапия сопутствующих заболеваний. В комплекс лечебных мероприятий входила коррекция избыточной массы

тела и ожирения как за счет ограничения калорийности диетического рациона, так и повышения физической активности (лечебная физкультура, дозированная ходьба).

Наблюдаемые на базе отделения болезней обмена веществ больные с трансплантированной почкой получали стандартную диету с контролируемым содержанием белка, уменьшением общего количества жира, ограничением быстровсасываемых рафинированных сахаров, увеличением количества пищевых волокон.

В применяемом рационе общее количество белка составило 60 г/день, при этом 60% белка приходилось на белки высокой биологической ценности (белок мяса, рыбы, молочный и яичный белок). В качестве источников белка растительного происхождения использовались крупы (гречневая, овсяная, перловая), зерновые (хлеб и хлебобулочные изделия) и бобовые (горох, фасоль) продукты.

В диете обеспечивалось содержание насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот, составляющее 1:1:1. Преимущественными источниками жира в диете были продукты животного происхождения (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, низкожирные молочные продукты, сливочное масло), растительные масла (подсолнечное, кукурузное).

Общее количество углеводов в диете составляло 280 г/день (55% от общей калорийности диеты) с преимущественным содержанием сложных медленно всасываемых углеводов и максимальным исключением быстровсасываемых рафинированных сахаров. Основными источниками углеводов в диете были растительные продукты – зерновые, крупы, овощи и фрукты.

Энергетическая ценность диеты составила 2000–2100 ккал/день.

Оценка пищевого статуса обследованных пациентов в поздние сроки после ТП проводилась по системе оказания высокотехнологичной диетологической и медицинской помощи «Нутритест ИП», разработанной в НИИ питания РАМН.

Фактическое питание пациентов оценивалось методом анализа частоты потребления пищи с использованием программного обеспечения «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.).

Антропометрические исследования включали в себя измерение роста, массы тела, индекса массы тела, ОТ, ОБ, определения соотношения ОТ/ОБ.

Компонентный состав тела оценивался методом биоимпедансометрии, основанным на различии электропроводимости жира и безжирового компонента тела. Оценка состава тела с определением жировой и тощей массы, массы скелетной мускулатуры, общей, вне- и внутриклеточной жидкости



Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов в поздние сроки после ТП

проводилось по стандартной методике с помощью анализатора состава тела человека (модель InBody 720, Корея).

Биохимические показатели в сыворотке крови (содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, активности аланин- и аспаратамино-трансферазы, щелочной фосфатазы) определялись на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия).

Содержание инсулина (норма 2,0–25,0  $\mu\text{IU/ml}$ ) определялось с использованием стандартных наборов фирмы «DRG» (Германия). Индекс инсулинорезистентности НОМА определялся расчетным методом. За нормальные значения принимали значения индекса НОМА, равные менее 2,77 ед.

Полученные результаты обработаны статистически с помощью программы SPSS 17.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Оценка достоверности различий средних величин проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фактического питания больных, перенесших ТП, выявил следующие общие нарушения: избыточное потребление жира, моно- и дисахаридов при недостаточном потреблении общих углеводов, крахмала, пищевых волокон, витамина В<sub>1</sub> и ниацина.

Уровень потребления белка в целом по группе обследованных больных составил в среднем  $77,0 \pm 7,6$  г/сут ( $14,0 \pm 0,6\%$  от общей калорийности). У мужчин содержание белка в рационе составило  $96,9 \pm 17,4$  г/сут ( $14,1 \pm 0,8\%$  от общей калорийности), у женщин –  $68,8 \pm 7,5$  г/сут ( $13,8 \pm 0,6\%$  от общей калорийности), при этом статистически значимых различий в потреблении белка между мужчинами и женщинами не выявлено.

Для жировой части рациона было характерно повышение общего количества жира ( $42,0 \pm 1,6$  от общей калорийности) за счет избыточного потребления насыщенных жирных кислот (в среднем  $13,7 \pm 0,8\%$  от общей калорийности), для углеводной части – снижение потребления углеводов ( $236,3 \pm 25,1$  г/сут,  $42,1 \pm 2,0$  от общей калорийности), в большей степени выраженное у женщин, чем у мужчин, хотя достоверных различий при этом не выявлено. Обращает внимание, что более высокий уровень потребления моно- и дисахаридов отмечен

у мужчин с трансплантированной почкой, чем у женщин (в среднем на 38,6%,  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ показал наличие положительной взаимосвязи возраста обследованных пациентов с уровнем потребления жира ( $r = 0,463$ ,  $p < 0,05$ ) и энергетической ценностью рациона ( $r = 0,407$ ,  $p < 0,05$ ).

У обследованных пациентов в поздние сроки после ТП на фоне избыточной массы тела, высоких значений ИМТ, соотношения ОТ/ОБ отмечается избыточное содержание жировой массы, составившее  $34,7 \pm 4,9$  кг при нормальном содержании жировой массы у лиц соответствующего возраста, пола и антропометрических показателей, равном  $15,5 \pm 0,1$  кг. Достоверных различий между исследуемыми антропометрическими показателями и показателями состава тела у мужчин и женщин с трансплантированной почкой не выявлено.

На момент первичного обследования уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови составил в среднем  $118,6 \pm 7,6$  мкмоль/л и  $11,6 \pm 1,0$  ммоль/л соответственно, при этом их нормальные значения определялись у 44 и 17,3% больных, а у остальных отмечалось различной выраженности повышение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови, что может свидетельствовать о наличии разной степени дисфункции почечного трансплантата у наблюдаемых пациентов. Отмечена тенденция к более высокому содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови у мужчин с трансплантированной почкой.

При оценке показателей липидного обмена в сыворотке крови у обследованных пациентов выявлена гиперлипидемия. Так, повышение уровня общего ХС и ТГ отмечено у 55,8 и 61,5% больных соответственно, при этом у мужчин с трансплантированной почкой содержание общего ХС было достоверно ниже, а содержание ТГ – достоверно выше, чем у женщин ( $5,41 \pm 0,6$  против  $5,67 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , и  $2,75 \pm 0,5$  против  $1,94 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p < 0,01$  соответственно). Корреляционный анализ выявил наличие положительной взаимосвязи между содержанием ТГ и мочевой кислоты в сыворотке крови у наблюдаемых больных ( $r = 0,373$ ,  $p < 0,05$ ).

Оценка углеводного обмена у обследованных пациентов показала, что существенных отклонений изучаемых показателей от их нормальных значений не отмечено. Так, уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови составил в среднем  $5,36 \pm 0,4$  ммоль/л и  $12,9 \pm 2,0$   $\mu\text{IU/ml}$  соответственно, при этом индекс инсулинорезистентности НОМА, определяемый расчетным методом, был в пределах нормы ( $2,6 \pm 0,4$  ед.).

При оценке белкового обмена у обследованных пациентов выявлена гиперурикемия с повышением содержания мочевой кислоты в среднем до  $467,5 \pm$

18,7 мкмоль/л, при этом нормальный уровень мочевой кислоты определялся только у 15,4% больных, а у остальных отмечалась различной выраженности повышение содержания мочевой кислоты (от 350 до 774 мкмоль/л). Отмечен более высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у мужчин, чем у женщин ( $557,0 \pm 29,4$  мкмоль/л против  $428,4 \pm 19,6$  мкмоль/л). Содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови было в пределах нормальных значений.

При оценке показателей, характеризующих функциональное состояние гепатобилиарной системы, активность щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ в сыворотке крови по всей группе пациентов в среднем не отличалось от нормальных величин. Однако повышение активности АЛТ и АСТ отмечено у 28,8 и 21,2% больных соответственно, при этом активность АЛТ в сыворотке крови у мужчин была достоверно выше, чем у женщин ( $41,2 \pm 7,7$  ед/л против  $29,3 \pm 4,7$  ед/л,  $p < 0,05$ ).

В соответствии с поставленными задачами проведена оценка эффективности диетической коррекции нарушений ПС пациентов в поздние сроки после ТП. Наблюдаемые пациенты в течение 14 дней получали стандартную диету с контролируемым содержанием белка (60 г/день, 12% от общей калорийности) на фоне 2- или 3-компонентной поддерживающей иммуносупрессии с оценкой функционального состояния трансплантированной почки, антропометрических параметров, показателей состава тела, биохимических маркеров ПС.

В процессе диетотерапии у пациентов с трансплантированной почкой отмечено достоверное снижение массы тела, ИМТ и содержания жировой массы (в среднем на 3,5, 3,1 и 6,3% от исходного уровня,  $p < 0,05$ ), без статистически значимых различий между мужчинами и женщинами. Масса скелетной мускулатуры у обследованных пациентов в процессе 14-дневного лечения практически не изменилась.

У наблюдаемых больных отмечена тенденция к улучшению функционального состояния трансплантированной почки: содержание креатинина в сыворотке крови снизилось на 4,6% от исходного уровня.

Одновременно констатировано статистически значимое снижение содержания общего ХС в сыворотке крови как в целом по группе наблюдения (в

среднем на 13,6% от исходного уровня,  $p < 0,05$ ), так и у мужчин и женщин с трансплантированной почкой (в среднем на 15,0 и 13,4% от исходного уровня соответственно,  $p < 0,05$ ). Остальные биохимические показатели в сыворотке крови в процессе лечения существенно не изменялись. Исключение составило достоверное уменьшение содержания мочевой кислоты у мужчин (в среднем на 7,8%,  $p < 0,05$ ) и активности щелочной фосфатазы у женщин (в среднем на 17,2% от исходного уровня,  $p < 0,05$ ).

Нами проведена оценка эффективности диетотерапии у больных в поздние сроки после трансплантации почки с помощью метода корреляционной адаптометрии (табл. 1–2).

Анализ данных табл. 1 показывает, что вес корреляционного графа  $G$  монотонно увеличивается от группы 1 к группе 3. Аналогичная картина наблюдается у больных до и после лечения.

На фоне проведенной диетотерапии вес корреляционного графа  $G$  после лечения становится меньше, чем до лечения, причем это наблюдается для всех 3 групп больных.

При этом более значимые различия результатов до и после лечения наблюдаются во 2-й группе пациентов.

Полученные результаты показывают, что вес корреляционного графа является достаточно чувствительным показателем в группах пациентов на разных сроках после трансплантации почки. Увеличение веса корреляционного графа по группе оптимизированных показателей в той или иной степени связано с неблагоприятным воздействием фактора питания и разбалансированием процесса обмена веществ в организме.

Оценка веса корреляционных графов дает возможность довольно просто сравнить эффективность диетотерапии на разных сроках после трансплантации почки.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что применение стандартной диеты с контролируемым содержанием белка на фоне 2- или 3-компонентной поддерживающей иммуносупрессии не только способствует улучшению самочувствия пациентов в поздние сроки после ТП (уменьшение жалоб на одышку, головные боли, головокружение, общую слабость на фоне увеличения толерантности к физическим нагрузкам), но и позволяет корректировать метаболические наруше-

Таблица 1

**Вес корреляционного графа**

	До лечения	После лечения
1-я группа	8,4	8,0
2-я группа	9,6	7,3
3-я группа	10,1	9,8

Таблица 2

**Нормированный вес корреляционного графа**

	До лечения	После лечения
1-я группа	0,30	0,28
2-я группа	0,34	0,26
3-я группа	0,36	0,35

ния и факторы риска развития осложнений (снижение массы тела, ИМТ, содержания жировой массы тела, общего ХС, мочевой кислоты и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови) у пациентов в поздние сроки после ТП.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Разжевякин В.Н., Шпитанков М.И., Герасимов А.Н.* Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах // Исследование операций (модели, системы, решения). М.: ВЦ РАН, 2002. С. 51–55.
2. Руководство по трансплантации почки / Под ред. Г.М. Дановича; перевод с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 3-е издание. Тверь, 2004. 472 с.
3. *Шамаева Е.Н., Шестакова М.В., Томилина Н.А.* Влияние специфических (антиген-зависимых) и неспецифических (антиген-независимых) факторов на поздние результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1-го типа (Обзор литературы. Часть 2) // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9, № 2. С. 142–147.
4. *Шестакова М.В., Дедов И.И.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 482 с.
5. *Armstrong K.A., Campbell S.B., Hawley C.M. et al.* Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor and proteinuria progression in renal transplant recipients // *Am.J.Transplant.* 2005. Vol. 5. P. 2710–2718.
6. *Blue L.S.* Nutrition considerations in kidney transplantation // *Top. Clin. Nutr.* 1992. Vol. 7. P. 7–23.
7. *Bumgardner G.L., Henry M.L., Elkhammas E. et al.* Obesity as a risk factor after combined pancreas/kidney transplantation // *Transplantation.* 1995. Vol. 60. P. 1426–1430.
8. *Comprehensive Guide to Transplant Nutrition / J.H. Hassel, L.S. Blue, eds // American Dietetic Association.* Chicago, 2002. P. 44–57.
9. *Gore J.L., Pham P.T., Danovitch G.M. et al.* Obesity and outcome following renal transplantation // *Am. J. Transplant.* 2006. Vol. 6. P. 357–363.
10. *Hartweg J., Farmer A.J., Holman R.R., Neil H.A.* Meta-analysis of the of n-3 polyunsaturated fatty acids on hematological and thrombotic factors in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. P.250–258.
11. *Kasiske B.L., Chakkerla H.A., Roel J.* Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 1735–1743.
12. *Keown P.* Improving quality of life. The new target for transplantation // *Transplantation.* 2001. Vol. 72 (12). P. S67–74.
13. *Kobashigawa J.A., Kasiske B.L.* Hyperlipidemia in solid organ transplantation // *Transplantation.* 1997. Vol. 63. P. 331–338.
14. *Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L. et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 340. P. 2326–2333.
15. *Teplan V., Poledne R., Schuk O. et al.* Hyperlipidemia and obesity after renal transplantation // *Ann. Transplant.* 2001. Vol. 6. P. 21–23.
16. *Teplan V., Valkovsky I., Teplan V. et al.* Nutritional consequences of renal transplantation // *J. Renal. Nutr.* 2009. Vol. 19. P. 95–100.
17. *Ward H.J.* Nutritional and metabolic issues in solid organ transplantation: targets for future research // *J. Renal. Nutr.* 2009. Vol. 19. P. 111–122.
18. *Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al.* 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 (23). P. 1725–1730.

## РАЗРЫВ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ПОЧЕЧНЫМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ

*Фадин Б.В., Лещенко И.Г., Ржанников В.В., Андреев В.В., Гасников А.В., Гасников А.А., Костенецкий А.В., Саблин И.В.*

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

Цель настоящего сообщения – описание клинического случая протезирования разрыва аневризмы брюшной аорты у пациента 55 лет с почечным аллотрансплантатом.

Для реабилитации пациента потребовалось 15 суток, при контрольной мультиспиральной компьютерной томографии анастомозы протеза с аортой конгруэнтны, перфузия артериального русла нижних конечностей и почечного трансплантата адекватны.

Разрыв аневризмы аорты у пациента с пересаженной почкой является сложной клинической проблемой, когда спасение жизни пациента и судьба пересаженной почки нередко находятся в антагонизме.

*Ключевые слова:* аневризма аорты, разрыв, трансплантат почки, гипотермическая перфузия.

## RUPTURE OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM IN RENAL TRANSPLANT PATIENT

*Fadin B.V., Leschenko I.G., Rzhannikov V.V., Andreev V.V., Gasnikov A.V., Gasnikov A.A., Kostenetskiy A.V., Sablin I.V.*

Sverdlovsk Regional Hospital № 1, Ekaterinburg

The purpose of this article was to report our first experience in surgical treatment of aortic aneurism rupture in patient of 55 years old with renal transplant.

Aortic aneurism rupture always associated with high mortality, and urgent operative procedure is also rather complicative and has also in bad anatomical conditions. The expectation of good collateral circulation for renal transplant, quick cross-clamp time and easy graft replacement may not always be the case. We believe that transplanted kidney should be protected when ever feasible, especially in urgent procedure.

*Key words:* aortic aneurism, rupture, renal transplant, cold perfusion.

### ВВЕДЕНИЕ

Значительный рост популяции больных с трансплантатами внутренних органов, отмечаемый за последние несколько десятилетий, обусловлен совершенствованием иммуносупрессивной терапии и расширением показаний к этому виду лечения у лиц более старшего возраста. Современный уровень развития данной технологии привел к увеличению продолжительности жизни реципиентов трансплантата и увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно литературным данным, в Великобритании насчитывается от 500 до 1000 больных хроническими

болезнями почек на 1 млн населения [31]. Распространенность пациентов, имеющих ренальный трансплантат, составляет 529 пациентов на 1 млн населения Великобритании. В США – 1131 реципиент на 1 млн населения соответственно [5]. Эти цифры красноречиво свидетельствуют о формировании принципиально новой категории больных – реципиентов почечного трансплантата, у которых уже имеются или которые подвержены развитию других заболеваний, и в частности, болезням системы кровообращения. Диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия широко представлены среди больных с пересаженной почкой.

*Статья поступила в редакцию 17.03.12 г.*

*Контакты:* Фадин Борис Васильевич, д. м. н., зав. отделением сосудистой хирургии

*Тел. (343) 351 15 53, e-mail: asurgery@mail.ru*

Более того, общеизвестным является факт ускоренного развития атеросклероза среди пациентов с хронической почечной недостаточностью [7]. Эти факты в конечном итоге являются результатом возрастающего количества поражений брюшной аорты и подвздошных артерий, как аневризматического, так и окклюзионно-стенозирующего характера, что нередко требует хирургических вмешательств у этих пациентов.

Реконструктивная хирургия аорты и подвздошных артерий у пациентов с трансплантированной почкой сопряжена с рядом спорных и нерешенных вопросов, поскольку суммарный опыт в этом разделе хирургии невелик и, по данным ряда авторов, насчитывает не более одного-двух десятков наблюдений [5, 6, 15]. Одним из таких вопросов является защита ренального трансплантата при аортальных реконструкциях. Оптимальные подходы к защите ренального трансплантата до сих пор остаются спорными. При поражениях восходящего отдела аорты защита трансплантата обеспечивается технологией искусственного кровообращения. При пережатии же брюшной аорты перманентный аксилофеморальный, аортофеморальный шунты, экстракорпоральный обход, холодная перфузия трансплантата предлагаются как дополнительные средства защиты трансплантированной почки, а в ряде случаев аортоподвздошные реконструкции выполняются без всякой защиты [6, 15, 18, 31].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Цель настоящего сообщения – описание клинического случая разрыва аневризмы брюшной аорты у больного с трансплантированной почкой.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Р., 55 лет, в сентябре 2011 г. поступил в отделение сосудистой хирургии (19.09.2011, № ИБ 41593) в экстренном порядке с жалобами на острые боли в правой подвздошной области, по правому флангу живота, с иррадиацией в поясницу, паховую область, тошноту, общую слабость.

**Из анамнеза:** с 2005 года наблюдается у нефролога по поводу терминальной стадии хронической почечной недостаточности, как исход хронического гломерулонефрита. С 2006 года выход на заместительную терапию (перитонеальный диализ). В 2007 году пациенту выполнена аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область с типичной реваскуляризацией трансплантата через внутреннюю подвздошную артерию и наружную подвздошную вену. Левосторонний доступ применен в связи с наличием у

правой подвздошной области перитонеальных катетеров.

Послеоперационный период протекал без осложнений, применялась стандартная 3-компонентная иммуносупрессивная терапия (циклоsporин, майфортик, преднизолон). В удовлетворительном состоянии выписан из стационара на 28-е сутки после операции.

В дальнейшем, с периодичностью 1 раз в полгода, наблюдался у нефрологов. Функция трансплантата (по данным лабораторных методов исследования и УЗИ) оставалась удовлетворительной, течение посттрансплантационного периода обычное, без особенностей.

В 2009 году при очередном осмотре впервые выявлена аневризма брюшного отдела аорты (по данным ультразвукового исследования, магниторезонансной томографии) с распространением на подвздошные артерии. Расширение брюшного отдела аорты до 41 мм, правой общей подвздошной артерии до 36 мм, левой общей подвздошной артерии до 17 мм (рис. 1).

На протяжении 2 лет наблюдения отмечен рост размеров аневризмы по данным мультиспиральной компьютерной томографии в брюшном отделе до 52 мм, подвздошных артерий справа до 63 мм, слева до 23 мм. Функция трансплантата за это время оставалась удовлетворительной (рис. 2–4).

## Объективный статус

При поступлении пациент в сознании, возбужден. Кожа, видимые слизистые бледные, выраженный цианоз. Дыхание поверхностное, тахипноэ с частотой дыхания до 26 в мин. Отмечена гипотония – систолическое артериальное давление менее 80 мм рт. ст., тахикардия до 120 ударов в мин. Живот напряжен, при пальпации резкая болезненность в правой подвздошной области с перкуторным притуплением. Определяется передаточная пульсация по правому флангу. Пульсация на артериях нижних конечностей резко ослаблена, определяется на всех уровнях.

**Диагноз:** Разрыв аневризмы брюшного отдела аорты. Геморрагический, гиповолемический шок. Функционирующий трансплантат почки в левой подвздошной области.

В экстренном порядке пациент транспортирован в операционную.

Доступ – срединная лапаротомия, в брюшной полости обнаружена темная жидкая кровь, обширная гематома по всему правому боковому каналу, в корне брыжейки, в брыжейке подвздошной кишки и по всему забрюшинному пространству. Рассечена париетальная брюшина левого брыжеечного синуса, выделилось около 1 литра темных сгустков

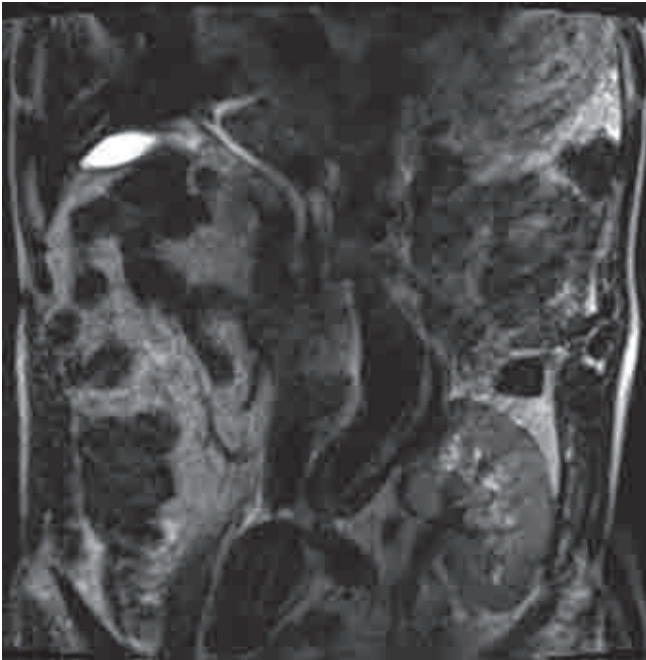


Рис. 1. Данные МРТ: впервые выявленная аневризма брюшной аорты, правой общей подвздошной артерии, февраль 2009 г.

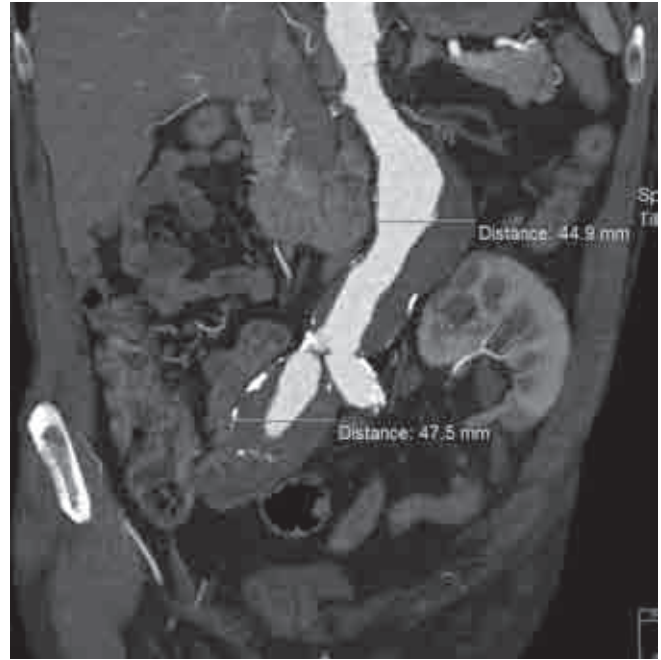


Рис. 2. Аневризма брюшного отдела аорты и подвздошных артерий. Динамическое наблюдение, декабрь 2010 г.



Рис. 3. Аневризма брюшного отдела аорты и подвздошных артерий. Динамическое наблюдение, март 2011 г.

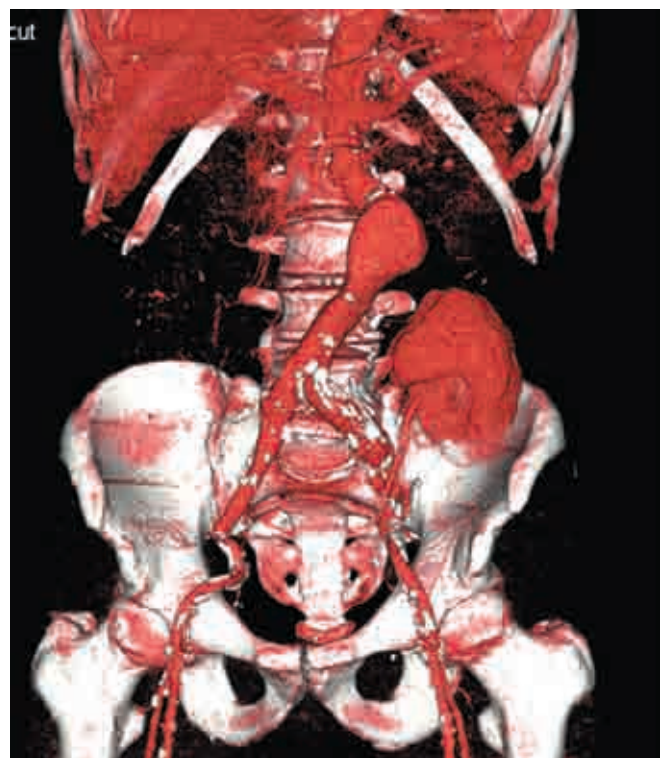


Рис. 4. Аневризма брюшного отдела аорты и подвздошных артерий. Динамическое наблюдение, сентябрь 2011 г.

крови. Аорта идентифицирована и выделена выше аневризматического расширения в условиях тотального пропитывания тканей клетчатки забрюшинного пространства кровью. Наложен зажим, аневризма рассечена, удалены тромбомассы, идентифицированы устья общих подвздошных артерий,

выполнена канюляция устья общей подвздошной артерии слева перфузионным катетером. Произведена холодовая перфузия трансплантата почки 2 литрами раствора «Кустодиол», трансплантат обложен льдом. Одновременно с холодовой перфузией выполнено прошивание поясничных артерий из

просвета аневризматического мешка. Выполнено бифуркационное аорто-подвздошное протезирование брюшного отдела аорты внутрисосудистой методикой протезом 16 × 8 × 8. Последовательность выполнения анастомозов:

1. Проксимальный анастомоз основной бранши бифуркационного протеза с аортой на фоне холодной перфузии трансплантата – 10 мин (рис. 5).
2. Дистальный анастомоз бифуркационной бранши протеза с общей подвздошной артерией слева

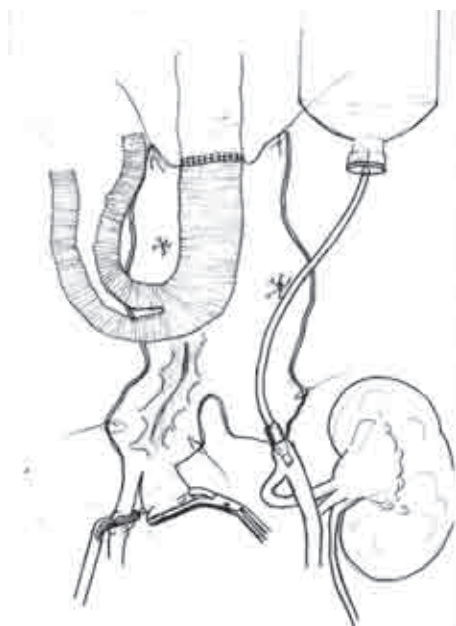


Рис. 5. Схематическое изображение протезирования аорты с холодной перфузией трансплантата

3. Дистальный анастомоз бифуркационной бранши протеза с наружной подвздошной артерией справа после снятия зажима с аорты и пуска кровотока по левой бранше и к трансплантату почки – 7 мин (рис. 7).

Внутренняя подвздошная артерия справа аневризматически изменена, тромбирована – перевязана. Таким образом, общая продолжительность холодной перфузии трансплантата составила 17 мин (рис. 5, 6). После контроля гемостаза выполнено дополнительное укрытие анастомозов гемостатическими материалами. Гемостатические материалы также уложены в расслоенную парааортальную клетчатку, пропитанную кровью в результате разрыва аневризмы. Выполнено дренирование забрюшинного пространства, правого бокового канала, брюшной полости. Аневризматический мешок ушит над протезом. Ушита париетальная брюшина левого брыжеечного синуса, правого и левого боковых каналов. После санации брюшной полости, последняя послойно ушита.

Интраоперационные показатели представлены в табл. 1.

Дальнейшее течение послеоперационного периода без осложнений, проводилась стандартная инфузионная терапия, контроль показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, диуреза, показателей азотистого обмена, антибактериальная терапия широкого спектра действия. Протокол иммуносупрессивной терапии не менялся.

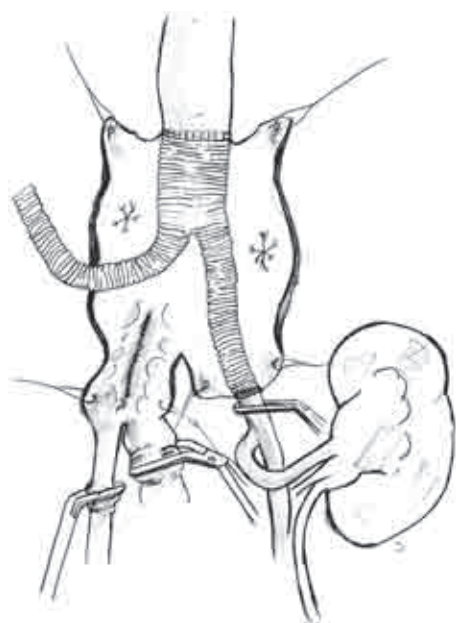


Рис. 6. Дистальный анастомоз левой бранши протеза с общей подвздошной артерией слева

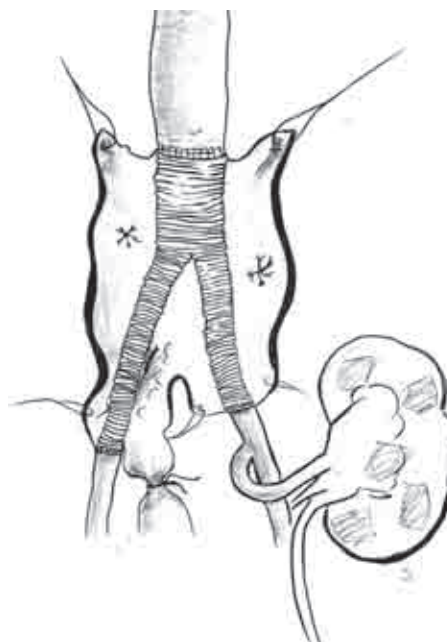


Рис. 7. Дистальный анастомоз правой бранши протеза с наружной подвздошной артерией справа



Динамика некоторых послеоперационных показателей представлена в табл. 2.

Окончательный вид сосудистой реконструкции по данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии представлен на рис. 8.

На 2-е сутки пациент переведен из отделения интенсивной терапии, на 15-е сутки в удовлетворительном состоянии выписан без каких-либо признаков нарушения функции ренального трансплантата.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни больных после органных трансплантаций и старением этой популяции, вполне закономерным будет ожидание развития других патологий, не связанных с трансплантированным органом. Это принципиально новые клинические ситуации, требующие нестандартных решений, индивидуального подхода и значительно отличающиеся от рутинных лечебно-тактических схем, разработанных для обычных пациентов. Артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, диабет, широко представленные в популяции больных с пересаженной почкой, одновременно являются и главными факторами риска развития болезней системы кровообращения. Хирургическое лечение атеросклеротических поражений аорты и периферических артерий является достаточно сложным разделом клинической медицины, а в сочетании с задачами посттрансплантационного лечения и наблюдения за пациентами с пересаженной почкой становятся нередко проблемными. В отечественной литературе мы не нашли ни одного сообщения о хирургическом лечении аневризматической болезни аорты у больных с пересаженным органом, кроме одного сообщения Жидкова и др. [2], и в связи с этим



Рис. 8. Контрольная мультиспиральная компьютерная томография после реконструкции

сочли целесообразным предложить данное клиническое наблюдение вниманию специалистов, занятых в этой проблеме. Разрывы аневризм брюшной аорты всегда сопровождаются высокой летальностью, которая достигает 90%. Ранняя диагностика и плановая операция – основной залог спасения жизни – на этом основан безальтернативный подход в пользу хирургического вмешательства. Тем не менее абсолютные показания к хирургии ограничиваются размерами аневризмы, что вылилось в общепризнанное понятие «малых аневризм аорты». К ним относятся аневризмы брюшной аорты диа-

Таблица 1

### Основные интраоперационные показатели

Длительность операции, мин	Время пережатия аорты, мин	Объем кровопотери, мл	Объем диуреза до пережатия аорты, мл	Объем диуреза после пережатия аорты, мл	Длительность холодовой ишемии трансплантата, мин
90	25	2500	50	50	17

Таблица 2

### Динамика послеоперационных показателей

Показатель Сутки п/о	Диурез, мл	Эритроц., ×10 <sup>9</sup> /л	Гемоглобин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
1	4800	2,57	80	14,5	202,0
2	7136	2,64	81	15,0	244,0
4	4000	3,00	91,4	11,7	201,0
7	3500	3,44	104	4,5	193,0
10	2800	3,27	104	7,0	184,0

метром до 50 мм [3]. П.О. Казанчан (2002) рассматривает «малые аневризмы инфраренального отдела аорты» как все расширения инфраренального диаметра аорты от 3,5 до 5,0 см [1]. Современные представления о естественном течении и прогнозе «малых аневризм брюшной аорты», основанные на масштабных скрининговых исследованиях, в качестве доминирующей предлагают тактику активного наблюдения. Частота разрыва малых аневризм, составляющая не более 1% в год, и средний рост не более 0,33 см в год, подкрепляют логику отказа от операции в пользу активного диспансерного наблюдения [11, 12]. Совершенно иная картина естественного течения и экспансии диаметров аневризм наблюдается в популяции больных с трансплантированным органом. Рост аневризмы в предтрансплантационном периоде у пациентов в листе ожидания почечного трансплантата составляет 0,46 см в год [30]. В этих же исследованиях указано, что в группе из 17 пациентов с аневризмой аорты, выявленной в посттрансплантационном периоде, 7 (41%) имели разрыв аневризмы и из них 5 умерли; средний диаметр аневризм при разрыве составлял  $6,02 \pm 0,86$  см, при минимальном размере 5,1 см. Доля разрыва аневризм во всей исследованной группе больных с трансплантированным органом (сердце, печень, почки) составила 22,5% [30]. Эти данные о частоте разрыва согласуются с общепринятыми, в которых частота разрыва аневризм брюшной аорты размером 5 см и более превышает 25% в год [1, 22]. В отличие от обычных больных с аневризмой аорты, аневризмы аорты у пациентов с трансплантированным органом имеют тенденцию к разрыву при меньших размерах, а те, которые разорвались, имеют более быстрый рост в сравнении с неразрывавшимися [20, 24, 30]. Авторы указывают на более высокую степень экспансии аортальных аневризм у больных с пересаженным сердцем в отличие от пациентов с ренальным трансплантатом, которая составляет 1,2 см в год. Возрастание артериального давления и улучшение сердечного выброса после пересадки сердца постулируются как главные факторы высокой степени экспансии аортальных аневризм и роста частоты разрывов в посттрансплантационном периоде. Так или иначе, этиологические факторы, предрасполагающие к быстрой аневризматической экспансии и разрыву аневризм аорты у трансплантированных пациентов, остаются недетерминированными. В связи с ограниченным объемом клинических наблюдений многие из предлагаемых положений о естественном течении аортальных аневризм у пациентов с трансплантированным органом не вполне достоверны, и только лишь учет всех факторов, определяющих специфику пациентов в посттрансплантационном периоде, и рост количества наблюдений могут про-

лить свет на эти спорные вопросы. А факторы, определяющие специфику пациентов с пересаженными органами, и особенности течения болезней системы кровообращения, такие как тип иммуносупрессивной терапии, стероиды, частота отторжений, инфекция, иммунорезистентность, нарушения липидного обмена, гипертензия и другие гемодинамические параметры в целом определяют особенности естественного течения аортальных аневризм после трансплантации [21, 26]

Первый и главный вопрос, который вытекает из логики аортальной реконструкции при аневризме аорты – это защита трансплантата почки от ишемического повреждения, что до сих пор является предметом всеобщего интереса. Прекращение магистрального кровотока в аорте после поперечного пережатия и тепловая ишемия почки – это два неотъемлемых события, следующих одно за другим – таковы убеждения большинства специалистов. Для предотвращения ишемического повреждения почки было предложено несколько эффективных методов:

1. Временный аксилофеморальный шунт.
2. Холодовая перфузия 4 °С раствором Рингер-лактата через перфузионный катетер, установленный непосредственно в устье артерий трансплантата.
3. Если временный шунт невозможен – методика clamp and sew [6].

Среди других методов предлагались гипотермическая перфузия *in situ* с насосом и оксигенатором с канюляцией ипсилатеральных бедренных сосудов (Campbell – 1981) [8]. В 1982 году Nghiem проводил холодовую перфузию раствором Рингер-лактата через правую общую подвздошную артерию [23], Sterioff (1977) использовал временный шунт от аорты к подвздошной или бедренной артерии [28], Nussame (1983) – временный шунт от подключичной к бедренной артерии, Toshiyuki (2009) проводил нормотермическую перфузию насосом через веноартериальный феморофеморальный шунт [18].

На фоне многочисленных способов защиты ренального трансплантата при аортальных реконструкциях идея выполнять реконструкции вообще без защиты остается спорной. Это относится к методике clamp and sew, т. е. простое пережатие аорты без перфузии. В некоторых работах эта методика предлагается как вынужденная, и рамки ее применения ограничиваются крайними случаями при нестабильном состоянии пациента [6]. Надо сказать, что методика clamp and sew имеет давнюю историю и насчитывает более 50 лет. Ее истоки относятся к началу хирургии торакоабдоминальных аневризм. Еще в 1956 году Morris [19] в экспериментальных работах показал, что почки, перфузируемые при артериальном давлении всего лишь в 25 мм рт. ст., остаются жизнеспособными. Дальнейшие разра-

ботки торакоабдоминального протезирования показали, что почки, перфузируемые при низком артериальном давлении, толлерируют значительный период проксимальной окклюзии аорты. Crawford, прооперировав 201 пациента с торакоабдоминальной аневризмой, отмечал развитие почечной недостаточности у 10%, и у всех она носила транзиторный характер [6].

В 1986 году Florak в экспериментальной модели на животных установил, что нормотермический лимит ишемии для трансплантированной почки не превышает 30 минут [10]. Согласно этой модели было сделано заключение, что трансплантированная почка имеет более низкую толерантность к тепловой ишемии в сравнении с нативной. С накоплением клинического опыта аортальной хирургии у пациентов с пересаженной почкой мнение о толерантности трансплантата значительно изменилось. Принимая во внимание то, что при пережатии аорты перфузия трансплантированной почки должна сохраняться за счет ретроградного потока из поясничных, нижней брыжеечной и подвздошных артерий, была построена оригинальная методика протезирования аорты без защиты [13, 15]. Ее суть заключалась в том, что аорта пережималась между двумя зажимами над аневризмой и пересекалась. При выполнении проксимального анастомоза аневризматический мешок оставался интактным, и трансплантат перфузировался из аневризмы через поясничные, подвздошные и нижнюю брыжеечную артерии. Вторым этапом выполнялась реваскуляризация трансплантата – анастомоз бранши протеза с подвздошной артерией проксимальнее устья трансплантата. Затем проводилась стандартная процедура вскрытия и обработки аневризматического мешка, а завершающим этапом – реваскуляризация контралатеральной подвздошной артерии [14–16]. Из преимуществ указывается на упрощение методики и снижение общей продолжительности вмешательства. При таком способе оперирования исключается риск дополнительных осложнений, связанных с формированием временных шунтов, системной гепаринизацией и инфекцией, вероятность развития которой значительно выше у пациентов на иммуносупрессивной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью аневризм аорты у больных с трансплантированным органом является высокая степень аневризматической экспансии, превышающая в 2 раза интенсивность ежегодного роста в сравнении с остальными пациентами, и больший процент разрывов при меньших размерах.

Выполнение реконструктивных вмешательств на аорте у пациентов с пересаженным органом услож-

няется применением того или иного способа защиты трансплантата. Плановые операции позволяют предусмотреть любой вариант защиты в зависимости от дистальной анатомии аневризмы и синтопии трансплантата.

Необходимо отдать предпочтение методикам оперирования с защитой трансплантата, что абсолютно обусловлено очевидными обстоятельствами.

1. Ресурс адекватной ретроградной перфузии трансплантата почки за счет кровотока из поясничных артерий, нижней брыжеечной артерии и подвздошных артерий невозможно оценить. Он может быть критичным или просто отсутствовать при окклюзиях нижней брыжеечной артерии и внутренних подвздошных артерий, что наблюдается повсеместно. При тяжелом язвенно-некротическом процессе и наличии тромбоза в аневризме кровотока по поясничным артериям, как правило, отсутствует.
2. Необходимо обязательно учитывать непредвиденные обстоятельства в хирургии аневризм аорты, которые нередко меняют план операции и увеличивают время пережатия аорты.

Разрывы аневризм аорты сопровождаются крайне высокой летальностью и в первую очередь создают угрозу жизни больного. Главным моментом операции является быстрый доступ и пережатие аорты. В этих условиях наиболее простым и надежным способом защиты является немедленное вскрытие аневризматического мешка, катетеризация артерии трансплантата с последующей гипотермической перфузией кустодиолом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Казанчян П.О., Попов В.А. Осложнения в хирургии аневризмы аорты М.: МЭИ, 2002. 304 с.
2. Жидкова Д.А., Томилина Н.А., Семеновский М.Л. и др. Расслаивающая аневризма аорты у реципиента аллогенной почки // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8, № 1. С. 78–84.
3. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. Хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. 206 с.
4. Kim H.K., Ryuk J.P., Choi H.H., Kwon S.H., Huh S. Abdominal aortic aneurysm repair in a patient with a renal allograft: a case report // J. Korean Med. Sci. 2009. Vol. 24. P. 166–169.
5. Norwood M.G.A., Polimenovi N.M., Sutton A.J., Bown M.J., Sayers R.D. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal disease // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2004. Vol. 27. P. 287–291.
6. Sidhn R.S., Lindsay T.F., Rubin B., Walker P.M., Kalman P., Johnston K.W. Aortic and iliac reconstruction after kidney transplantation: experience with an algorithm for renal protection // Ann. Vasc. Surg. 2003. Vol. 17. № 2. P. 165–170.

7. *Matia I., Adamec M., Janousek L., Lipar K., Viklicky O.* Aortoiliac reconstruction with allograft and kidney transplantation as a one-stage procedure: long term results // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2008. Vol. 35. P. 353–357.
8. *Campbell D.A.* Renal transplant protection during abdominal aortic aneurysmectomy with a pump-oxygenator / *D.A. Campbell, M.I. Lorber, W.A. Arneson* // *Surgery.* 1981. Vol. 90. P. 559–562.
9. *Ailawadi G., Bedi A., Williams D.M., Stanley J.C., Upchurch G.R.* Endovascular treatment of aortic aneurysms in patients with renal transplants // *J. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 37. P. 693–696.
10. *Florack G.* Definition of normothermic ischemic limits for kidney and pancreas grafts / *G. Florack, D.E. Sutherland, R. Ascherl* // *J. Surg. Res.* 1986. Vol. 40. P. 550–563.
11. *Geroulakas G.* Infrarenal abdominal aortic aneurysm less than five centimeters in diameter: the surgeon's dilemma / *G. Geroulakas, A. Nimpedes* // *Eur. J. Vasc. Surg.* 1992. Vol. 6. P. 616–622.
12. *Hak E.* Abdominal aortic aneurysm screening: an epidemiological point of view / *E. Hak, R. Balm, B.C. Eikelboom* // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1996. Vol. 11. № 3. P. 270–278.
13. *Harris J.P.* Successful aortic surgery after renal transplantation without protection of a transplanted kidney / *J.P. Harris, J. May* // *J. Vasc. Surg.* 1987. Vol. 5. P. 457–461.
14. *Lacombe M.* Abdominal aortic aneurysmectomy in renal transplant patients / *M. Lacombe* // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 203, № 1. P. 62–68.
15. *Lacombe M.* Aortoiliac surgery in renal transplant patients / *M. Lacombe* // *J. Vasc. Surg.* 1991. Vol. 13. P. 712–718.
16. *Lacombe M.* Surgical treatment of aortoiliac aneurysms in renal transplant patients / *M. Lacombe* // *J. Vasc. Surg.* 2008. Vol. 48. P. 291–295.
17. *Lacombe M.* Abdominal aortic aneurysmectomy in renal transplant patients / *M. Lacombe* // *Ann. Surg.* 1986. Vol. 203, № 1. P. 62–68.
18. *Maeda T.* Abdominal aortic aneurysm repair in a renal transplant recipient using a femoral V-A bypass / *T. Maeda, N. Watanabe, S. Muraki* // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 15, № 6. P. 415–417.
19. *Morris G.C.* The protective effect of subfiltration arterial pressure on the kidney / *G.C. Morris, C.F. Heider, J.H. Moyer* // *Surg. Forum.* 1956. № 6. P. 623–624.
20. *Muluk S.C.* Aortic aneurysm in heart transplant patients / *S.C. Muluk, D.L. Steed, M.S. Makaroun, S.M. Pham, R.L. Kormos, B.P. Griffith* // *J. Vasc. Surg.* 1995. Vol. 22. P. 689–696.
21. *Nashel D.J.* Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? / *D.J. Nashel* // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 80. P. 925–929.
22. *Nevitt M.P.* Prognosis of abdominal aortic aneurysms: a population based study / *M.P. Nevitt, D.J. Ballard, J.W. Hallef* // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321. P. 1009–1014.
23. *Nghiem D.D.* In situ hypothermic preservation of a renal allograft during resection of abdominal aortic aneurysm / *D.D. Nghiem, H.M. Lee* // *Am. Surg.* 1982. Vol. 48. P. 237–238.
24. *Piotrowski J.J.* Abdominal aortic aneurysm in the patient undergoing cardiac transplantation / *J.J. Piotrowski, K.E. Mc Intyre, G.C. Hunter, C.S.K. Sethi, V.M. Bernard, J.C. Copeland* // *J. Vasc. Surg.* 1991. Vol. 14. P. 460–467.
25. *Pittaluga P.* Aortoiliac reconstruction and kidney transplantation: a multicenter study / *P. Pittaluga, R. Hassen-Khodja, E. Cassuto-Viguier* // *Ann. Vasc. Surg.* 1998. Vol. 12, № 2. P. 529–536.
26. *Reilly J.M.* Hydrocortisone rapidly induces aortic rupture in a genetically susceptible mouse / *J.M. Reilly, E.B. Savage, C.H. Brophy, M.D. Tilson* // *Arch. Surg.* Vol. 125. P. 707–709.
27. *Schwartz R.A.* Successful repair of a ruptured abdominal aortic aneurysm in a renal transplant recipient / *R.A. Schwartz, F.C. Bridget, G.J. Peterson* // *Ann. Vasc. Surg.* 1988. Vol. 2, № 2. P. 189–192.
28. *Sterioff S.* Temporary vascular bypass for perfusion of a renal transplant during abdominal aneurysmectomy / *S. Sterioff, L. Parks* // *Surgery.* Vol. 82. P. 558–560.
29. *Matia I., Pirk J., Lipar K., Adamec M.* Successful surgical treatment of multilevel aortic aneurysms combined with renal transplantation // *J. Vasc. Surg.* 2009. Vol. 50. P. 198–201.
30. *Englesbe M.J., Wu A.H., Clowes A.W., Zierler R.E.* The prevalence and natural history of aortic aneurysms in heart and abdominal organ transplant patients // *J. Vasc. Surg.* 2003. Vol. 37. P. 27–31.
31. UK Renal Registry Report, 2000.

Единственный в России внутривенный иммуноглобулин с содержанием IgG 100 мг/мл.<sup>1</sup>

In the largest and longest clinical trial in CIDP  
GAMUNEX significantly improved  
CIDP patient outcomes



## ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии<sup>2</sup>



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента<sup>3</sup>



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>2,4</sup>



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ<sup>5</sup>



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой<sup>6</sup>

Реклама  
Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2010; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Gelfand EW, et al. Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients. Journal of Clinical Immunology. 2006; Volume 26, Number 3: 284-290; 4. Data on file. Talecris Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778;



**Talecris**  
BIOTHERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,  
ул. Берзарина, д.19, к.1  
тел: +7-495-956-79-37  
факс: +7-495-956-79-38



**гамунекс®**



иммуноглобулин человеческий  
нормальный 100 мг / 1 мл

**Доказано наукой. Подтверждено пациентами.**



## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОНСТРИКТИВНОГО ПЕРИКАРДИТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Барбухатти К.О., Белаиш С.А., Якуба И.И., Яблонский П.П., Скопец А.А., Порханов В.А.*

Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского,  
ГБОУ ВПО «КубГМУ», кафедра кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, г. Краснодар

Трансплантация сердца (ТС) стала общепринятым методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности во всем мире. Но одновременно с накоплением опыта врачи сталкиваются и с различными осложнениями, в том числе и традиционными для кардиохирургии – такими как констриктивный перикардит. В литературе описаны единичные наблюдения, при этом летальность в этой группе больных высока. В нашем сообщении описан случай констриктивного перикардита, развившегося через 11 месяцев после трансплантации сердца. Больному была выполнена операция – субтотальная перикардэктомия. Значительное улучшение гемодинамических параметров (снижение ЦВД, увеличение КДР ЛЖ, снижение АД ЛА) свидетельствовали о хорошем результате вмешательства.

*Ключевые слова:* трансплантация сердца, констриктивный перикардит.

## SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF CONSTRICTIVE PERICARDITIS AFTER HEART TRANSPLANTATION

*Barbukhatti K.O., Belash S.A., Yakuba I.I., Yablonsky P.P., Skopets A.A., Porkhanov V.A.*

Krasnodar Regional Hospital № 1 prof. S.V. Ochapovskiy, Krasnodar

Heart transplantation became a widespread and effective method of terminal heart failure treatment. Simultaneously with accumulation of experience and knowledge, physicians face complications both specific and nonspecific for heart transplant patients – such as constrictive pericarditis. There are only several cases of constrictive pericarditis after heart transplantation described, and mortality among such patients is quite high. We present one case of constrictive pericarditis, that was diagnosed 11 months after the heart transplantation was performed. The subtotal pericardectomy was performed. Postoperatively, significant improvement in hemodynamic parameters – the decrease in CVP and LA pressure, the increase in end-diastolic LV size – indicated the effectiveness of procedure.

*Key words:* heart transplantation constrictive pericarditis.

### ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация сердца (ТС) стала общепринятым методом лечения терминальной стадии сердечной недостаточности во всем мире. Пяти- и десятилетняя выживаемость в настоящее время после таких операций находится на уровне 75 и 55% соответственно [4]. Однако с накоплением опыта врачи начали сталкиваться с осложнениями, характерными как исключительно для больных после трансплантации, например ангиопатия пересаженного

сердца, так и с традиционными осложнениями кардиохирургии, протекающими в новых условиях и часто с атипичной клинической картиной. К подобным осложнениям относится и констриктивный перикардит [6, 9, 10]. Среди оперированных на сердце больных это осложнение встречается нечасто – примерно у 0,1–0,3% больных [9, 10]. В то же время частота констриктивного перикардита после трансплантации сердца неизвестна – данные разных авторов значительно расходятся. В течение последних

*Статья поступила в редакцию 23.03.12 г.*

**Контакты:** Белаиш Сергей Александрович, сердечно-сосудистый хирург КХО № 2.

**Тел.** 8 918 482 44 40, **e-mail:** belashik76@mail.ru

25 лет в литературе встречаются единичные наблюдения по данной проблематике, при этом результаты хирургического лечения весьма различны.

Главной особенностью констриктивного перикардита у пациентов после ТС является достаточно сложная его диагностика. Во-первых, это связано с крайне малым количеством подобных наблюдений, а во-вторых, с атипичным характером клинической картины. Основным симптомом у этого контингента больных является появление признаков застойной сердечной недостаточности, которой сразу после операции не наблюдалось. Ее развитие начинают связывать главным образом с дисфункцией трансплантата вследствие его отторжения. В результате диагностика истинной причины затягивается, тем более что типичных признаков «панцирного сердца» нет, что действительно не позволяет сразу заподозрить констрикцию. Кроме того, констриктивный перикардит может маскироваться и под рестриктивную диастолическую дисфункцию, встречающуюся у больных после ТС. Помимо проблем с диагностикой не менее остро стоит вопрос и с лечением данной патологии. Единственно возможным и эффективным методом лечения, безусловно, является хирургическое – перикардэктомия [3, 8, 9]. Однако здесь также существует целый ряд «подводных камней». Это и откровенная сложность в техническом плане самой процедуры, и высокая вероятность повреждения трансплантата, и наконец, непредсказуемость возможных осложнений. Таким образом, проблема констриктивного перикардита после ТС сложна, многогранна и, безусловно, крайне опасна при ее хирургическом лечении.

В связи с бурным развитием последние годы в нашей стране трансплантологии не вызывает сомнения, что пациенты с констриктивным перикардитом после ТС будут появляться, и следовательно, необходимо накапливать опыт в лечении подобных ситуаций.

В этом сообщении мы представляем случай успешного хирургического лечения констриктивного перикардита, развившегося через 11 месяцев после трансплантации сердца.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациент П., 57 лет, стал отмечать постепенное снижение толерантности к физическим нагрузкам с 2003 года. За помощью не обращался. В 2006 году присоединилась пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Резкое ухудшение состояния произошло в январе 2010 года, когда одышка стала беспокоить при обычной физической нагрузке, появились отеки нижних конечностей, приступы удушья в положении лежа. На фоне медикаментозной*

*терапии состояние улучшалось лишь кратковременно, и вышеописанные жалобы постепенно прогрессируют. Проведено обследование.*

- *ЭКГ. Синусовый ритм, ЧСС 65 в 1 минуту. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка с перегрузкой.*
- *Эхо-КГ. КДР ЛЖ увеличен до 57 мм, фракция выброса ЛЖ снижена до 24–25%, акинез и истончение верхушечных сегментов. Выраженный акинез с участками акинеза межжелудочковой перегородки – преимущественно передней части. Базальная сократимость ЛЖ около 34–35%. В верхушечных сегментах и вдоль боковой и передней стенок ЛЖ отмечается выраженная трабекуляризация, создающая картину двухслойности миокарда. Миокард в этих областях имел губчатую структуру с лакунами, в которых прослеживается низкоскоростной кровоток («губчатый миокард»). Соотношение нормального миокарда к губчатому около 1,7:1 – 2:1. Между трабекулами в области верхушки – изо-/гиперэхогенное образование (тромб) размерами 14 × 10 мм. Полость ПЖ расширена до 31 мм. Регургитация на МК ++/+++, на ТК ++/+++. Систолическое давление в легочной артерии около 50 мм рт. ст.*

- *Коронароангиография. Правый тип кровоснабжения. Ствол ЛКА проходим, в ПНА стеноз проксимального отдела 30%, в ПКА стеноз проксимального отдела 40–50%. В остальных коронарных артериях поражения не выявлено.*

*Учитывая данные обследования, был поставлен диагноз «неклассифицируемая кардиомиопатия: некомпактный миокард». Учитывая полную бесперспективность дальнейшей консервативной медикаментозной терапии, пациент был внесен в лист ожидания трансплантации сердца, которая была выполнена 30.09.2010 года. Время ишемии донорского сердца составило 56 мин, время ИК – 87, время операции – 156 мин. В конце операции перикард был частично сведен (в верхней части перикардотомии).*

*Ранний послеоперационный период протекал гладко. На фоне проводимой иммуносупрессивной терапии (програф, стероиды и селлсепт) не было зафиксировано ни одного криза отторжения (во всех эндомикардиальных биоптатах – 0-я стадия отторжения по классификации Стэнфордского центра). Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Из особенностей можно отметить наличие вполне традиционного для таких больных умеренно выраженного гидроперикарда в раннем послеоперационном периоде, связанного со значительным несоответствием размеров перикардальной полости и донорского сердца. Гидроперикард полностью регрессировал к концу первого*



месяца после операции на фоне только медикаментозной терапии без каких-либо хирургических манипуляций. Пациент был выписан из стационара на 30-е сутки после операции.

В течение последующих 11 месяцев чувствовал себя удовлетворительно, толерантность к физическим нагрузкам была высокая. Однако с августа 2011 года стал отмечать одышку при незначительной физической нагрузке, появились отеки на нижних конечностях, выпот в плевральных полостях и асцит. Обследован.

- ЭХО-КГ. ФВ ЛЖ 63%, КДР ЛЖ 34 мм, КДО ЛЖ 43 мл, КСО ЛЖ 16 мл. Выраженный дискинез МЖП. СД ЛА около 30 мм рт. ст. Нижняя полая вена расширена до 26 мм, неадекватное реагирование на фазы дыхания – коллабирование менее чем на 50%. Листки перикарда уплотнены.
- Рентгенография груди не выявила специфических изменений.
- МСКТ органов грудной клетки: уплотнение и сращение листков перикарда, расширение нижней полой вены (рис. 1, 2).
- Зондирование полостей сердца: сердечный выброс 4,6 л/мин., ЧСС 133 уд./мин., ЦВД 33 мм рт. ст., среднее артериальное давление 113 мм рт. ст., среднее давление в ЛА 44 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии 35 мм рт. ст., сердечный индекс 4,6 л/мин/м<sup>2</sup>, ударный объем ЛЖ 35 мл (все показатели представлены в табл. 1). По результатам неоднократных исследований эндомикардиальной биопсии признаки клеточного и гуморального отторжения отсутствовали.

Таким образом, на основании полученных данных был установлен диагноз – констриктивный перикардит. При этом типичных признаков какого-либо кальциноза перикарда не было, лишь уплотненные его листки. Однако резко повышенное ЦВД, призна-

ки недостаточности кровообращения по большому кругу кровообращения и «маленький», недогруженный ЛЖ свидетельствовали о наличии выраженной констрикции. Принято решение об активной хирургической тактике – выполнении субтотальной перикардэктомии. Поскольку в литературе подобных случаев приведено немного и при этом описаны случаи неэффективности подобных операций и высокого риска потери трансплантата, в качестве резервного варианта рассматривалась ретрансплантация сердца. Связи с этим операция была предпринята только после подбора совместимого донора, подготовленного для забора сердца в случае необходимости. Именно ожидание подходящего донора и было причиной 4-месячной задержки хирургического лечения.

12.01.2012 больному была выполнена операция – субтотальная перикардэктомия. После выполнения срединной рестернотомии была выявлена тотальный спаечный процесс обоих листков перикарда. При этом оба листка были утолщены настолько, что привычные анатомические ориентиры на поверхности сердца практически не определялись. При помощи электрокоагулятора постепенно, с большими техническими трудностями были освобождены от перикарда передняя и боковая поверхности левого желудочка, правый желудочек, нижняя и верхняя полая вены, а также правое предсердие. Спаечный процесс был настолько выраженным, что отделять перикард было возможно только лишь по маленьким участкам – типичного при подобных вмешательствах «слоя», позволяющего достаточно быстро и atraumatically выделить сердце, не было. Утолщенный перикард рвался, слонился и по своей структуре напоминал хрящевидную ткань (рис. 3). Гистологический анализ удаленного перикарда в дальнейшем подтвердил это – резко выраженный гиалиноз ткани перикарда.



Рис. 1. МСКТ с контрастированием перед ПЭ. Отмечен утолщенный перикард

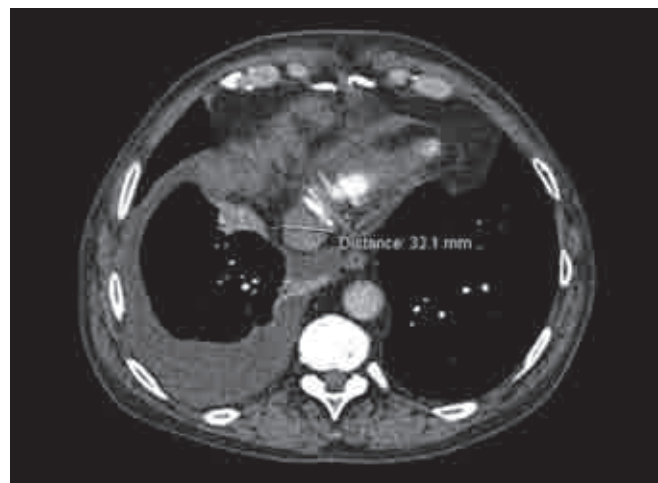


Рис. 2. МСКТ с контрастированием перед ПЭ. Отмечена расширенная нижняя полая вена

Таблица

**Гемодинамические параметры пациента в динамике**

	Перед ТС	1-е сутки после ТС	Перед ПЭ	После ПЭ	6-е сутки после ПЭ
Сердечный выброс	2,5	6,0	4,6	6,3	6,2
ЧСС	125	89	133	120	126
Среднее АД	103	70	113	61	87
ЦВД	4	11	33	21	12
Среднее АД ЛА	24	22	44	33	25
Давление заклинивания легочной артерии	12	11	35	26	12
Диастолическое АД ЛА	15	11	–	25	18
Транспульмональный градиент	1	21	9	7	–
Сердечный индекс	1,3	3,2	2,3	3,2	4,1
Ударный объем	20	67,4	35	52,5	69,2
Системное сосудистое сопротивление	3165	786	1390	507	967
Индекс системного сосудистого сопротивления	5957	1476	2767	1010	1925
Легочное сосудистое сопротивление	288	147	156	89	168
Индекс легочного сосудистого сопротивления	542	275	311	177	3
Легочное сосудистое сопротивление (ед. Wood)	3,6	1,8	2,0	1,1	–
Индекс ударной работы левого желудочка	12,7	28,80	18,40	12,60	25,2
Индекс ударной работы правого желудочка	2,9	5,40	4,30	4,30	4,4



Рис. 3. Поэтапное иссечение перикарда с помощью электрокоагуляции



Рис. 4. Окончательный вид сердца после перикардэктомии

Одной из главных особенностей данной операции явился постоянный чреспищеводный ЭхоКГ-контроль размеров ЛЖ, который позволял оценить эффективность выполняемой процедуры. Ведь полностью убрать весь перикард вокруг сердца не представлялось возможным. Именно поэтому мы стали ориентироваться на размеры ЛЖ. И к моменту окончания операции КДР ЛЖ увеличился с 34 до 48 мм, появилась эффективная диастола – миокард ЛЖ начал расслабляться, что и является основной задачей вмешательства (рис. 4). ЦВД снизилось с 33 до 14 мм. рт. ст. В дальнейшем в течение последующих 6 суток гемодинамические параметры продолжали улучшаться, свидетель-

ствуя об удовлетворительном результате операции (табл.). Послеоперационный период протекал с явлениями умеренной миокардиальной слабости. Больной выписан из стационара на 24-е сутки после операции.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Констриктивный перикардит – относительно редко встречающееся заболевание, чаще всего являющееся последствием острого перикардита. По этиологии различают следующие варианты констриктивного перикардита: идиопатический (вирусный) – 42–49%; постперикардитомный – 11–37%;

после лучевой терапии (лимфогранулематоз и рак груди) – 9–31%; соединительно-тканые дисплазии – 3–6%; другие (травматический, канцероматозный, лекарственный, асбестозный, саркоидозный, уремический) – < 1%. Туберкулезный констриктивный перикардит в настоящее время встречается в единичных случаях, хотя по сообщению Robertson et al., в 1962 г. туберкулезное поражение стало причиной 49% констриктивных перикардитов [8].

В литературе на настоящий момент описано 26 случаев констриктивного перикардита у больных после ОТС [1, 2, 4–7, 10, 11]. Сроки развития констрикции составили от 1 месяца до 11 лет, при этом у большинства больных ей предшествовало наличие выпота в полости перикарда, у 1 больного – сепсис, у 7 – бактериальный воспалительный процесс в грудной полости, еще у 1 больного – кандидозный перикардит. Девять больных из 26 погибли, остальные выжили: троим была выполнена ретрансплантация сердца, остальным была выполнена перикардэктомия. Среди погибших лишь одному больному была выполнена перикардэктомия, остальные находились на медикаментозном лечении. Частота развития констриктивного перикардита после ТС, по наблюдениям разных авторов, составляет 1,3–4% [2, 7] (после других кардиохирургических операций – около 0,2% [9]), однако истинное количество таких больных остается неизвестным, поскольку сердечная недостаточность у больных этой группы может маскироваться под отторжение трансплантата, рестриктивную кардиомиопатию трансплантата (или сочетаться с ней), а в легких случаях, поддающихся терапии диуретиками, больных часто обследуют в недостаточном для установления диагноза объеме [2, 8].

Патогенез констриктивного перикардита после ОТС остается не вполне ясным. С одной стороны, известны факторы, способствующие развитию перикардита у больных после обычных кардиохирургических операций, в том числе и ТС:

- сам факт перикардиотомии и механического воздействия на перикард;
- наличие крови и сгустков в перикарде во время операции и в послеоперационном периоде;
- возможное воздействие на серозную оболочку перикарда каких-либо антисептиков [2, 7, 8].

С другой стороны, после ТС из-за несоответствия размеров донорского сердца и перикарда реципиента более чем у 30% пациентов развивается гидроперикард, что является доказанным фактором риска развития констриктивного перикардита. Однако остается неясным, почему прием иммуносупрессивных препаратов, в том числе стероидных гормонов, не противодействует развитию спаечного процесса и образованию столь мощного рубца перикарда [2, 8, 9].

В подавляющем большинстве случаев на фоне консервативной терапии выпот в перикарде после ТС с успехом разрешается к началу второго месяца после операции. И только лишь у 6–8% больных требуются какие-либо хирургические манипуляции – пункция или дренирование перикарда. В то же время ряд авторов с целью профилактики гидроперикарда после ОТС рекомендуют создавать обширную фенестрацию перикарда, иссекая значительную его часть при первичных и по возможности при повторных операциях – от передней парастеральной линии справа до виртуальной линии, проходящей на 2 см впереди от левого диафрагмального нерва [2, 7, 10]. Однако достоверно не доказано, что эта процедура приводит к уменьшению частоты констриктивных перикардитов среди больных после трансплантации сердца [2].

В клинической картине констриктивного перикардита чаще преобладает правожелудочковая недостаточность – выпот в плевральных полостях, асцит, отеки на нижних конечностях. В диагностике констриктивного перикардита важнейшую роль играют Эхо-КГ, данные, полученные при катетеризации камер сердца, а также МСКТ органов грудной клетки [2, 8, 9].

Первоначально необходимо исключить отторжение трансплантата и рестриктивные нарушения функции миокарда. Некоторые исследования показывают, что до 15% больных после ОТС могут иметь рестриктивные и констриктивные нарушения гемодинамики, выявляемые при доплеровском эхокардиографическом исследовании [2]. Диастолическая дисфункция помимо констрикции может быть вызвана самыми разными причинами – хроническим отторжением, коронарной болезнью трансплантата, кардиосклерозом. Более того, зачастую рестриктивные и констриктивные нарушения могут сочетаться и при длительном существовании приводят к развитию уже склеротических процессов в миокарде [1]. А в этих случаях перикардэктомия может оказаться не столь результативной, как при изолированной констрикции.

При МСКТ необходимо обратить внимание на утолщение листков перикарда более 3 мм, а так же признаки высокого ЦВД – сильно расширенную нижнюю полую вену.

Данные инвазивного мониторинга центральной гемодинамики пациента и Эхо-КГ имеют наиболее важное значение для постановки диагноза. Наиболее информативными признаками являются:

- повышение и уравнивание конечно-диастолического объема и давления правого и левого желудочков (давление в желудочках становится зависимым, поскольку они вынуждены сокращаться в общем неизменном объеме);

- быстрое снижение давления в желудочках и раннее его повышение в диастолу (за счет ригидности стенок);
- снижение ЦВД в начале диастолы – провал Y (за счет устремления крови в освободившиеся желудочки из переполненных предсердий) и в начале систолы провал X (за счет уменьшения общего объема сердца при изгнании крови из желудочков);
- инспираторное смещение МЖП при двухмерном Эхо-КГ;
- зависимость скорости потока через клапаны сердца от фаз дыхания: при выдохе она увеличивается >10% по сравнению с вдохом, что свидетельствует о снижении влияния внутригрудного давления на сердечную гемодинамику;
- дилатация нижней полой вены, отсутствие спадания на вдохе [2, 7, 8].

Единственным способом лечения констриктивного перикардита является операция – перикардэктомия и эпикардальная декорткация. Она приводит к уменьшению диастолических давлений в сердце, увеличению размеров желудочков, увеличению ударного объема сердца. Летальность после перикардэктомии зависит от многих факторов: причины перикардита, возраста, наличия или отсутствия кальцификации, степени выраженности и длительности констрикции, выраженности дисфункции левого желудочка, наличия или отсутствия почечной недостаточности, выраженности легочной гипертензии. По данным литературы, уровень госпитальной летальности варьирует от 2,7 до 21,4% [3]. Такая большая вариабельность результатов может объясняться не только тяжестью состояния пациентов и техническими особенностями вмешательства, но и прежде всего количеством наблюдений.

Таким образом, констриктивный перикардит у больных после ОТС является тяжелой, а при несвоевременном выявлении и лечении смертельной патологией. Его обязательно необходимо учитывать при обследовании пациентов после операции, поскольку позднее выявление этой патологии сопряжено с худшими гемодинамическими результатами оперативного лечения, и соответственно, с меньшей

продолжительностью жизни больных этой группы. Очевидно, что выявление констриктивного перикардита является абсолютным показанием к операции. Операцией выбора в этой ситуации можно назвать субтотальную перикардэктомию без использования ЭКК. Ретрансплантация сердца в данном случае является резервом, к которому следует прибегать при невозможности выполнения органосохраняющей операции [2, 7].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abdel-Samie S.A., Eberts P., Desouki M.M.* Constrictive Pericarditis Complicating Orthotopic Heart Transplant: Case Report // *The Internet Journal of Pathology*. 2011. Vol. 11 (3).
2. *Bansal R., Perez L. et al.* Pericardial constriction after cardiac transplantation // *J. Heart. Lung. Transplant*. 2010. Vol. 29. P. 371–377.
3. *Bertog S.C., Thambidorai S.K. et al.* Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. Vol. 43. P. 1445–1452.
4. *Canver C.C., Patel A.K. et al.* Fungal Purulent Constrictive Pericarditis in a Heart Transplant Patient // *Ann. Thorac. Surg*. 1998. Vol. 65. P. 1792–1794.
5. *Carrier M., Hudon G. et al.* Mediastinal and pericardial complications after heart transplantation. Not-so-unusual postoperative problems? // *Cardiovasc. Surg*. 1994. Vol. 2 (3). P. 395–397.
6. *Copeland J.G., Riley J.E., Fuller J.* Pericardiectomy for effusive constrictive pericarditis after heart transplantation // *J. Heart. Transplant*. 1986. Vol. 5 (2). P. 171–172.
7. *Hinkamp T.J., Sullivan H. J. et al.* Chronic Cardiac Rejection Masking as Constrictive Pericarditis // *Ann. Thorac. Surg*. 1994. Vol. 57. P. 1579–1583.
8. *Hoit B.D.* Constrictive pericarditis. UpToDate, 2011.
9. *Imazio M., Brucato A. et al.* Risk of Constrictive Pericarditis After Acute Pericarditis // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1270–1275.
10. *Pedrottil P., Vittori C. et al.* Constrictive Pericarditis Post Cardiac Transplant: Diagnostic Role of Cardiovascular MRI. *SCMR* 2010. P. 10–25.
11. *Roca J., Manito N. et al.* Constrictive pericarditis after heart transplantation: report of two cases // *J. Heart. Lung. Transplant*. 1995. Vol. 14 (5). P. 1006–1010.

## УСПЕШНАЯ АВО-НЕСОВМЕСТИМАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ПАЦИЕНТУ ВЫСОКОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Сушков А.И.<sup>1</sup>, Боровкова Н.В.<sup>2</sup>, Доронина Н.В.<sup>2</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва

В статье приводится описание случая АВО-несовместимой трансплантации почки пациенту с экстремально высоким исходным титром анти-В IgM (1:1024), IgG (1:512) и высоким уровнем предсуществующих анти-HLA антител (60%), трансплантацией почки от трупного донора в анамнезе. Основное внимание уделено вопросам иммунологического мониторинга в течение предоперационного кондиционирования и в посттрансплантационном периоде.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, несовместимость по группе крови, анти-HLA антитела.

## SUCCESSFUL ABO-INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION FROM LIVING-RELATED DONOR IN HIGH-SENSITIZED PATIENT

Sushkov A.I.<sup>1</sup>, Borovkova N.V.<sup>2</sup>, Doronina N.V.<sup>2</sup>, Moysyuk Y.G.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

This case report describes a patient initially found to have an extremely high anti-B IgM (1:1024) and IgG (1:512) titres. Additionally, patient had previous diseased donor kidney transplantation and high level of anti-HLA panel-reactive antibodies (60%). We focused on immunological monitoring during the pretransplant conditioning and posttransplant period.

*Key words:* kidney transplantation, blood group incompatibility, anti-HLA antibodies.

### ВВЕДЕНИЕ

Тенденцией последних двух десятилетий является прогрессивный рост количества пациентов с хроническими заболеваниями почек, нуждающихся в заместительной почечной терапии, и повсеместный дефицит донорских органов [1]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, в 2009 году в Российской Федерации заместительную почечную терапию получали 24 195 больных. И только 21,6% из этих пациентов живут с функционирующим трансплантатом почки [2]. Один из подходов к решению проблемы дефицита органов

для трансплантации – интенсивное развитие прижизненного донорства. Однако даже при наличии живого донора, изъявившего желание отдать свою почку и не имеющего медицинских противопоказаний к донорству, трансплантация не всегда возможна. Основные препятствия – несовместимость донора и реципиента по группе крови и/или наличие у реципиента предсуществующих антител к HLA-антигенам донора [4, 26].

Антигены системы групп крови АВО экспрессированы не только на эритроцитах, но и на поверхности клеточных мембран других тканей, в том числе

*Статья поступила в редакцию 03.04.12 г.*

*Контакты:* Сушков Александр Игоревич, м. н. с. отделения трансплантации почки и печени.

*Тел. 8 916 177 89 24, e-mail: sushkov.transpl@gmail.com*

на эндотелиальных клетках гломерулярных капилляров и клетках почечных канальцев [7]. При пересадке почки от не совместимого по группе крови донора А/В-антигены являются мишенью не только для «естественных» (IgM), но и для «иммунных» (IgG) антител, титр которых может стремительно возрасти в течение нескольких часов или дней после трансплантации. Анти-А/В антитела являются комплемент-активирующими и способны запустить каскад иммунных реакций, приводящих к сверхострому отторжению трансплантата, которое вызывает тромбоз пересаженной почки и необратимую утрату ее функции. В связи с этим несовместимость донора и реципиента по группе крови долгое время считалась абсолютным противопоказанием к трансплантации.

Если элиминировать из плазмы реципиента уже существующие анти-А/В антитела и заблокировать синтез новых, то сверхострого отторжения трансплантата возникнуть не должно. Опираясь на эту гипотезу в 1980-х годах, в Бельгии под руководством G. Alexandre было выполнено 39 успешных АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора. Для удаления антител использовался плазмаферез (ПФ). *De novo* синтез блокировали, выполняя до пересадки почки спленэктомию и назначая иммуносупрессивную терапию антилимфоцитарными поликлональными антителами, циклоспорином А, азатиоприном и глюкокортикостероидами [6]. Далее программа АВО-несовместимых трансплантаций почки получила широкое распространение в Японии [19]. Краткосрочные и отдаленные результаты выполненных пересадок были впечатляющими [19, 20]. Спленэктомию как обязательный компонент подготовки представляет собой дополнительный риск хирургических и инфекционных осложнений [13], поэтому многие центры, считая риски неоправданно высокими, отказались от идеи несовместимых трансплантаций почки. Эффективное использование в США ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител) при трансплантации органов сначала для лечения гуморального отторжения, а после для предтрансплантационной подготовки пациентов высокого иммунологического риска позволило рассматривать применение ритуксимаба как альтернативу спленэктомии при АВО-несовместимых трансплантациях [10, 18]. В начале 2000-х годов в Стокгольме группой под руководством G. Tyden был разработан новый протокол кондиционирования [22], применение которого позволило добиться наилучших результатов АВО-несовместимых трансплантаций почки за всю историю выполнения таких операций. Многие европейские центры с минимальными изменениями внедрили этот протокол подготовки в свою клиническую практи-

ку [11, 16, 21, 24, 25]. «Стокгольмский протокол» представляет собой комбинацию: ритуксимаб (Ртм) (375 мг/м<sup>2</sup>) + специфическая анти-А/В иммуноадсорбция (ИА) (до достижения целевого титра анти-А/В антител  $\leq 1:8$  к моменту трансплантации) + сывороточный человеческий иммуноглобулин (ИГ) (0,5 г/кг) + базиликсимаб (20 мг интраоперационно и на 4-й послеоперационный день) + такролимус (Тас) + мофетила микофенолат (ММФ) + метилпреднизолон (МП). Помимо высокой эффективности «Стокгольмский протокол» является еще и наиболее безопасным. Из более чем 90 пациентов, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию до 2009 года, только у двух отмечены серьезные осложнения: у одного реципиента развилось острое гуморальное отторжение, которое было купировано соответствующей терапией, и один реципиент умер от бактериального сепсиса через 4 месяца после трансплантации [14, 16, 21, 24].

Отметим, что по-прежнему дискуссионным остается вопрос о максимально допустимом титре анти-А/В антител в момент трансплантации, который гарантированно не приведет к развитию сверхострого отторжения: в настоящее время различными центрами накоплен достаточно большой опыт успешных трансплантаций при титрах от 1:4 до 1:32 [8].

Основываясь на успешном зарубежном опыте, в 2011 году программа трансплантации почки от живого родственного донора ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова была расширена за счет выполнения АВО-несовместимых трансплантаций. В основу предоперационного кондиционирования и послеоперационной иммуносупрессивной терапии лег адаптированный «Стокгольмский протокол» [3]. К настоящему моменту выполнено 9 АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого родственного донора. Сроки наблюдения составляют от 1 до 15 месяцев. Все пациенты живы, трансплантаты функционируют удовлетворительно.

В данной статье мы анализируем результаты предоперационного кондиционирования и течение послеоперационного периода у одного из пациентов, перенесших АВО-несовместимую трансплантацию. Отличительной особенностью данного наблюдения является экстремально высокий исходный титр анти-В антител (IgM – 1:1024, IgG – 1:512), наличие предсуществующих анти-HLA антител (PRA 60%), трансплантации почки от трупного донора, многочисленных гемо- и плазматрансфузий в анамнезе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исходные данные реципиента и донора

*Реципиент – мужчина, 25 лет. Группа крови O (I). Болен с рождения. Аплазия левой почки, нейро-*

мышечная дисплазия мочеточника. В детстве выполнена левосторонняя нефрэктомия. В 1996 году оперирован по поводу карбункула правой почки. С 2004 года отмечаются частые обострения хронического пиелонефрита правой почки. В 2006 году уровень сывороточного креатинина 700 мкмоль/л, анемия, артериальная гипертензия. В июне 2007 года начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. 1 июня 2008 года в другом центре выполнена аллотрансплантация трупной почки справа при уровне предсуществующих анти-HLA антител 15%. Интраоперационных осложнений не отмечалось, функция трансплантата немедленная. На 5-е послеоперационные сутки развилась олигоанурия, возобновлено лечение гемодиализом. По результатам серии пункционных биопсий – прогрессирование ишемического некроза трансплантата. 1 июля 2008 года – трансплантатэктомия. Послеоперационный период осложнился аррозивным кровотечением из правой наружной подвздошной артерии, что потребовало хирургической ревизии раны, ушивания дефекта артерии и многочисленных гемо- и плазматрансфузий. Продолжено лечение программным гемодиализом. При поступлении в клинику ФНЦТИО исходный титр анти-В антител составил: IgM 1:1024, IgG 1:512, уровень анти-HLA 60% (табл.).

Донор – женщина (мать реципиента), 49 лет. Группа крови В(III). Практически здорова. Прошла обследование в качестве потенциального донора почки – медицинских противопоказаний к донорству не выявлено. Скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft-Gault 96 мл/мин (табл.).

### Определение анти-В антител

Для определения титров естественных изоагглютининов  $\alpha$  и  $\beta$  (IgM) использовали общепри-

нятый в лабораторной диагностике метод – изоагглютинирующий тест серийных разведений в солевой среде на плоскости [11, 12]. Выявление иммунных антител (IgG) к системе АВО проводили с использованием унитиола и антиглобулинового теста методом прямой агглютинации с эритроцитами А и В при комнатной температуре на плоскости [13]. Сыворотку для определения титров анти-А/В антител собирали по следующей схеме: при поступлении в клинику (исходный титр), перед введением ритуксимаба, перед каждым сеансом ИА или ПФ, через сутки после каждого сеанса ИА или ПФ, утром в день трансплантации, далее 2 раза в неделю в течение первого месяца.

### Определение анти-HLA антител

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

Таблица

Основные демографические и исходные клинические данные донора и реципиента

Показатели	Реципиент	Донор
Возраст, лет	25	49
Пол	мужской	женский
Группа крови	О (I)	В (III)
Титр анти-В антител	IgM – 1:1024 IgG – 1:512	–
HLA-типирование	A 1,2; B 7,44; DR 7,15	A 2,10; B 7,7; DR 1,15
Анти-HLA антитела:		
• PRA (МЛТТ)	60%	–
• ИФА	I и II классы – положит.	–
• LumineX	I класс – 54,1 у. е. II класс – 86,8 у. е.	–
Кросс-матч (МЛТТ)	отрицательный	

Примечание: PRA, panel-reactive antibodies – панель-реактивные антитела; МЛТТ – микролимфоцитотоксический тест; ИФА – иммуноферментный анализ.

В норме содержание антител к антигенам HLA и MICA составляет до 1,6 у. е.

Определение донор-специфических антител проводили на платформе Lumiplex с помощью набора Life Codes Donor Specific Antibodies (DSA) фирмы GenProbe (США). Донорские лимфоциты выделяли из цельной крови и использовали как источник HLA антигенов. Изолированные клетки растворяли в детергенте, затем их инкубировали с частицами Lumiplex, конъюгированными с моноклональными антителами к HLA 1-го и 2-го классов. Таким образом, получали частицы, нагруженные донорскими HLA-молекулами. Полученные частицы инкубировали с сывороткой реципиента, после чего добавляли вторичные антитела, меченные фикоэритрином, и помещали для анализа в Lumiplex-анализатор.

**Предоперационное кондиционирование**

Учитывая высокие титры анти-В и анти-HLA антител, стандартный протокол кондиционирования был дополнен сеансами плазмафереза (ПФ).

Подготовка к трансплантации началась за 30 дней до предполагаемой даты операции с введения ритуксимаба в дозе 500 мг. Далее проведено 3 сеанса плазмафереза с объемом замещения 2500–3000 мл. С 24-го дня пациент стал получать трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: Тас (стартовая доза 0,2 мг/кг/сут, целевая минимальная концентрация препарата 6–8 нг/мл), ММФ (стартовая доза 2 г/сут, с 15-го дня доза ММФ снижена в 2 раза в связи с развитием побочных гастроинтестинальных явлений) и МП (стартовая доза 24 мг/кг, на 15-й день суточная доза снижена до 20 мг). На 17, 15, 10 и 8-й дни выполнены сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции на колонке многократного использования Адсопак-В®. С 5-го дня возобновлены процедуры плазмафереза (5, 3 и 1-й день). После окончания последнего сеанса плазмафереза внутривенно введен ИГ в высокой дозе (35,0 г, или 0,55 г/кг). Схема кондиционирования представлена на рис. 1. За целевое значение титра анти-В антител для IgM и IgG было выбрано значение не более 1:8.

**Индукционная и поддерживающая иммуносупрессивная терапия**

Для индукции иммуносупрессии использовали анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб) в дозе 20 мг/день 0 и день +4 и МП внутривенно: 500 мг – день 0 и 125 мг – день +1. С первых послеоперационных суток возобновлен прием Тас и ММФ, пероральный прием МП продолжен со 2-х суток. Для достижения целевой минимальной концентрации такролимуса в крови потребовалось увеличение суточной дозы препарата с 14 мг (до трансплантации) до 20 мг. Через три недели после трансплантации уровень Тас составил 8–10 нг/мл. Начальная суточная доза ММФ 1 г. На пятые сутки доза ММФ была увеличена вдвое в связи с тенденцией к росту титра анти-В антител. На 20-е послеоперационные сутки произведено плановое снижение дозы до 1,0 г/сут. Доза метилпреднизолона ступенчато снижалась с 20 мг/сут до 16 мг/сутки на 5-й день, далее до 12 мг/сут на 21-й день и до 8 мг/сут на 90-й день.

В связи с изначально высокими титрами анти-В антител и тенденцией к восстановлению титра в период кондиционирования на 4, 6 и 8-й дни после операции проведены плановые сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции. Кроме того, в связи с ростом титра анти-В антител на 21-й и 25-й дни выполнено еще два сеанса иммуноадсорбции (рис. 3). Схема иммуносупрессивной терапии в раннем посттрансплантационном периоде представлена на рис. 2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Предоперационное кондиционирование**

Предоперационная подготовка была эффективна, ко дню трансплантации было достигнуто целевое значение титра анти-В антител, что позволило выполнить операцию. К особенностям предоперационного кондиционирования в данном наблюдении стоит отнести, во-первых, сочетанное применение двух эфферентных методик (плазмаферез и иммуноадсорбция) для элиминации анти-В и анти-HLA

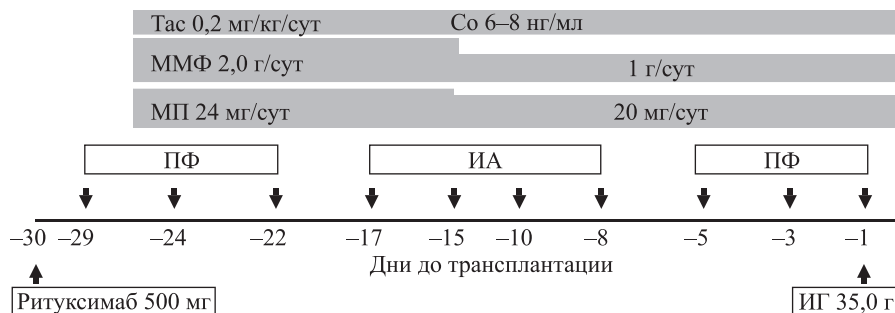


Рис. 1. Схема предоперационного кондиционирования



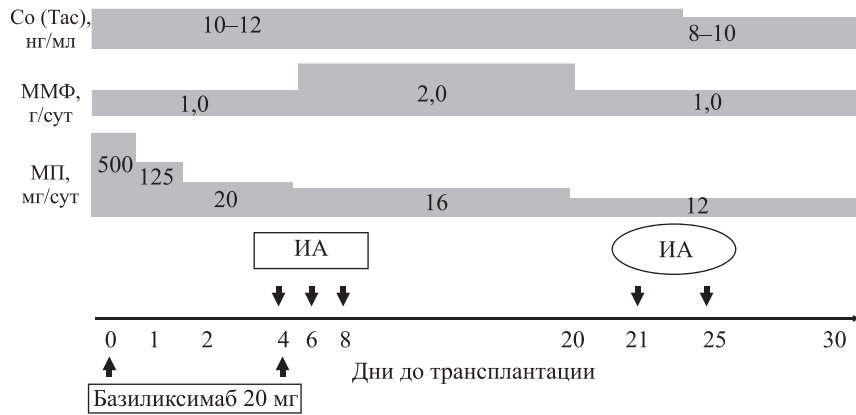


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия в раннем посттрансплантационном периоде

антител, во-вторых, само количество процедур – 10 сеансов, и в-третьих, нетипичную, по сравнению с нашими предыдущими наблюдениями, динамику снижения титра антигрупповых антител (рис. 3). Несколько раз в течение периода подготовки мы отмечали восстановление титра анти-В антител в дни между процедурами ПФ или ИА.

### Операция трансплантации и ранний послеоперационный период

28 октября 2011 года донору выполнена левосторонняя мануально-ассистированная нефрэктомия. Тепловая ишемия 2 мин. Срок консервации трансплантата 45 минут. Трансплантация почки реципиенту выполнена по стандартной методике. Хирургических и инфекционных осложнений не отмечено. Функция трансплантата немедленная. Динамика снижения азотистых шлаков и титра анти-В антител представлена на рис. 4. В раннем

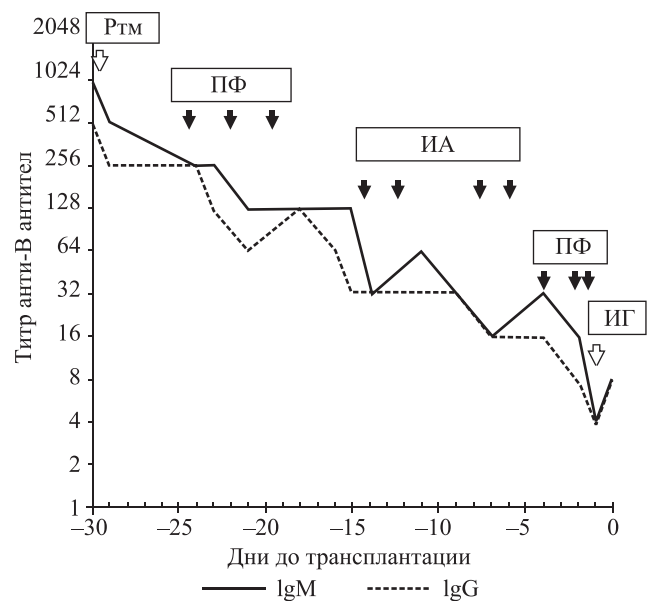


Рис. 3. Динамика титра анти-В антител в течение периода кондиционирования

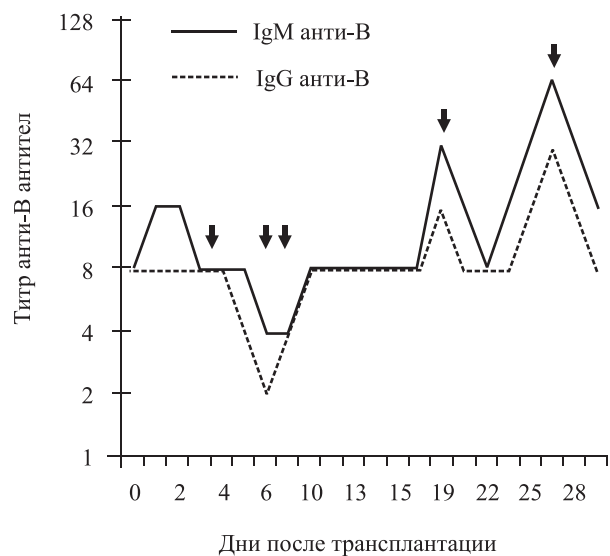
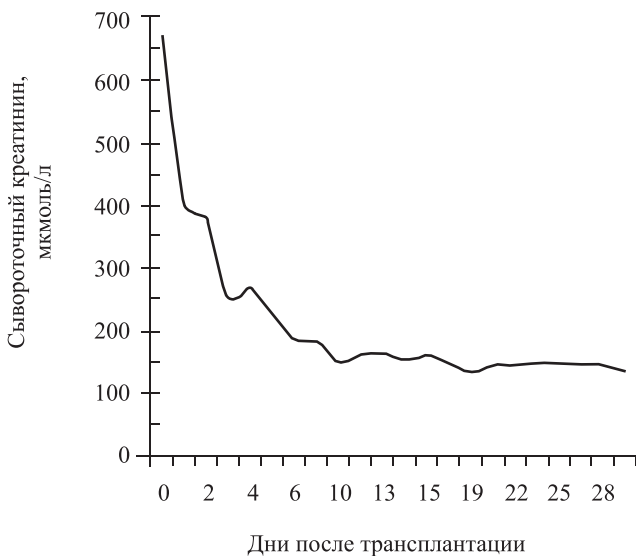


Рис. 4. Динамика уровня сывороточного креатинина и анти-В антител в течение первого месяца после трансплантации. Черными стрелками отмечены сеансы специфической анти-В иммуноадсорбции

послеоперационном периоде пациент получал стандартную профилактическую антибактериальную терапию цефалоспорином III поколения, противогрибковую терапию флуконазолом 50 мг/сут в течение 7 дней, противовирусную терапию валганцикловиром в дозе 900 мг/сут, профилактику пневмоцистной инфекции ко-тримоксазолом в дозе 480 мг/сут.

В связи с высоким риском гуморального отторжения еженедельно в течение первого месяца повторяли кросс-матч (микролимфоцитотоксический тест) – все результаты отрицательные. Клинических и лабораторных данных за острое отторжение не было, поэтому пункционную биопсию трансплантата не выполняли. На 19-е посттрансплантационные сутки отмечен рост титра, анти-В антител, однако это никак не отразилось на функции трансплантата (рис. 4). На 19-е и 25-е послеоперационные сутки были проведены сеансы анти-В иммуноадсорбции. На 29-е сутки пациент в удовлетворительном состоянии со стабильной функцией трансплантата выписан из клиники. Уровень сывороточного креатинина при выписке 140 мкмоль/л, титр анти-В антител IgM 1:64, IgG 1:32.

### 3 месяца после трансплантации

Через три месяца после трансплантации почечный трансплантат функционирует стабильно. Уровень сывороточного креатинина 125 мкмоль/л, мочевины 7,1 ммоль/л. Концентрация такролимуса в крови 10,0 нг/мл. Выполнено плановое снижение доз иммунодепрессантов: суточная доза ММФ – 1 г, метилпреднизолон – 8 мг, доза такролимуса подобрана так, чтобы минимальная концентрация препарата в крови составляла 8–10 нг/мл. Побочных явлений от приема иммуносупрессии пациент не отмечает.

На 97-е сутки после трансплантации в клинике Центра больному выполнена протокольная пункционная биопсия. При световой микроскопии признаков ни острого, ни хронического отторжения нет. При иммуногистохимическом анализе биоптата отмечается фиксация С4d-компонента комплемента по ходу перитубулярных капилляров.

Титр анти-В антител IgM – 1:2, IgG – отсутствуют.

### 5 месяцев после трансплантации

Через 5 месяцев после АВО-несовместимой трансплантации почки состояние пациента стабильное, удовлетворительное. Признаков отторжения нет. Трансплантат функционирует удовлетворительно. Уровень сывороточного креа-

тинина 125 мкмоль/л, титр анти-В антител IgM – 1:4, IgG – 1:8. Пациент ведет активный образ жизни.

### Анти-HLA антитела до и после трансплантации

В связи с наличием в анамнезе трансплантации почки и множественных гемо- и плазматрансфузий особое внимание в период подготовки и после АВО-несовместимой трансплантации было уделено исследованию уровня анти-HLA антител и их донор-специфичности.

Исходный уровень предрасположенных панель-реактивных анти-HLA антител составил 60%. Перекрестная лимфоцитотоксическая проба с донором отрицательная как до начала подготовки к трансплантации, так и непосредственно в день операции. По результатам качественного иммуноферментного анализа обнаружены антитела к I и II классам HLA. Сыворотка пациента была дополнительно исследована с помощью технологии Luminex. До начала предоперационного кондиционирования были обнаружены антитела к I классу HLA – 54,6 у. е. и антитела ко II классу HLA – 86,8 у. е. (норма до 1,6 у. е.). Антитела к MICA не обнаружены.

После предоперационного кондиционирования провели повторное количественное определение уровня анти-HLA антител: к I классу – 80,9 у. е., ко II классу – 62,7 у. е. (норма до 1,6 у. е.). Антитела к MICA не обнаружены. При этом обнаруженные антитела не являлись донор-специфичными.

В течение первого месяца после трансплантации еженедельно повторяли перекрестную лимфоцитотоксическую пробу – все результаты отрицательные. На 30-е посттрансплантационные сутки выполнен количественный анализ содержания анти-HLA антител в сыворотке пациента: к I классу – 90,1 у. е., ко II классу – 69,3 у. е., к MICA – не обнаружено. Антител, специфичных к HLA-антигенам донора, не обнаружено.

Через 3 месяца после трансплантации перекрестная лимфоцитотоксическая проба отрицательная. Качественный иммуноферментный анализ положительный на анти-HLA антитела к I и II классам. Количественное определение показало стабильный уровень анти-HLA антител к I классу – 92,9 у. е. и практически двукратный рост уровня антител ко II классу – 117,0 у. е. Также были обнаружены ранее отсутствовавшие антитела к MICA – 2,5 у. е. Анализ антител на специфичность к HLA-антигенам донора отрицательный для антител к I классу HLA и положительный для антител ко II классу HLA. Динамика уровня антител к антигенам HLA I класса, HLA II класса и MICA представлена на рис. 5.

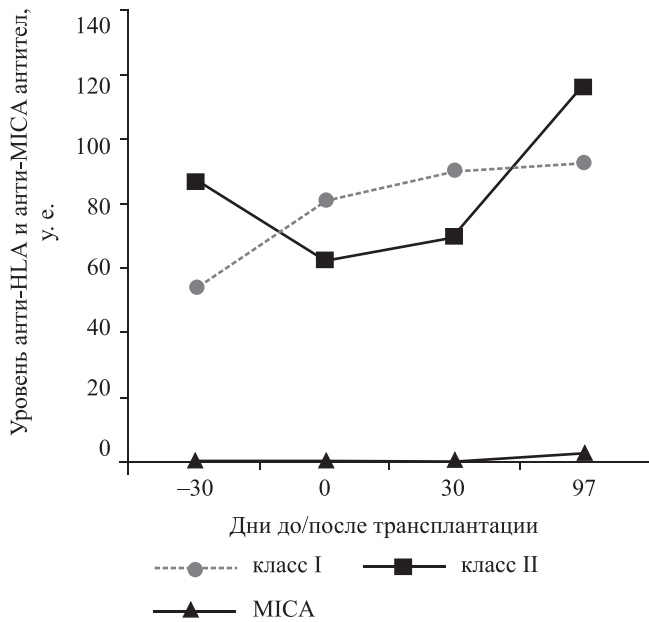


Рис. 5. Динамика уровня анти-HLA и анти-MICA антител до и после трансплантации

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы АВО-несовместимые трансплантации почки выполняются многими центрами по всему миру. Краткосрочные и долгосрочные результаты этих операций не хуже результатов пересадок при совместимых группах крови донора и реципиента. В то же время АВО-несовместимость является серьезным фактором риска развития острого отторжения трансплантата преимущественно по гуморальному типу и требует обязательной предоперационной подготовки реципиента, направленной на элиминацию анти-A/B антител и угнетение их *de novo* синтеза, а также тщательного иммунологического контроля в раннем посттрансплантационном периоде. Аналогичная тактика применяется при трансплантации почки пациентам, сенсibilизированным к антигенам главного комплекса гистосовместимости. В описанном нами наблюдении имело место сочетание АВО-несовместимости и значимого уровня анти-HLA антител. Во время предоперационного обследования было установлено, что анти-HLA антитела не являются специфичными к антигенам потенциального донора, а перекрестная лимфоцитотоксическая проба — отрицательная. Поэтому формально при выполнении данной трансплантации предстояло преодолеть только один иммунологический барьер — несовместимость донора и реципиента по группе крови. Однако установлено, что наличие не донор-специфических анти-HLA антител также повышает риски и может приводить к развитию гуморального отторжения [5, 12]. Поэтому в протокол подготовки к операции включили процедуры ПФ с целью элиминации из крови анти-HLA антител.

В течение предоперационной подготовки мы отметили, что титр анти-B антител в дни, когда не проводились сеансы иммуноадсорбции или плазмафереза, имел тенденцию к восстановлению. Поэтому кривая, отражающая изменение титра анти-B антител (рис. 3), имеет пилообразный вид. Вероятно, похожим образом менялся и уровень анти-HLA антител. В день трансплантации уровень антител к HLA I класса был даже выше исходного значения: 80,9 у. е. в «день 0», 54,1 у. е. — исходно. Учитывая отрицательный предоперационный кросс-матч и присутствие только не донор-специфических антител, было принято решение о выполнении операции.

В раннем послеоперационном периоде проводился мониторинг титра анти-B антител. Принимая во внимание тенденцию к восстановлению антигрупповых антител в течение кондиционирования, мы решили отклониться от использовавшейся при предыдущих АВО-несовместимых трансплантациях тактики выполнения иммуноадсорбции «по требованию» (когда процедура выполняется только при возрастании титра анти-A/B антител выше, чем 1:8) и провели 3 плановых сеанса — на 4, 6 и 8-е сутки [24]. Такая упреждающая тактика была эффективна — в течение двух недель титр анти-B не превышал порогового значения 1:8. Однако на 19-е и 25-е сутки послеоперационного периода отмечено возрастание титра анти-B антител, что потребовало проведения двух дополнительных сеансов иммуноадсорбции. Одной из возможных причин роста титра антигрупповых антител могло быть плановое снижение доз иммунодепрессантов. Несмотря на рост титра, функция трансплантата оставалась стабильно удовлетворительной (рис. 4).

Трансплантация от живого донора позволяет в любой момент после операции получить жизнеспособные донорские лимфоциты и повторно поставить перекрестную пробу. Пользуясь этим, в послеоперационном периоде мы еженедельно ставили кросс-матч. Несмотря на то что микролимфоцитотоксический тест обладает ограниченной чувствительностью, он вполне может быть использован в качестве скрининга в раннем посттрансплантационном периоде. В случае если отмечается значимая дисфункция трансплантата, необходимо выполнить пункционную биопсию, определить уровень анти-HLA антител и их специфичность вне зависимости от результата перекрестной пробы. Положительный кросс-матч даже при абсолютно стабильной функции пересаженной почки также является показанием для выполнения биопсии и более детального исследования спектра анти-HLA антител. Количественный мониторинг и определение специфичности анти-HLA антител необходимо проводить и на отдаленных сроках после трансплантации. Единного

мнения о периодичности, с которой следует проводить мониторинг уровня и специфичности анти-HLA антител после операции, не существует. Наиболее распространенная схема: 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и далее ежегодно.

В нашем наблюдении на сроке 3 месяца после трансплантации помимо количественного увеличения содержания анти-HLA антител были обнаружены донор-специфичные антитела ко II классу HLA. Также была выполнена пункционная биопсия трансплантата, при иммуногистохимическом анализе которой была отмечена выраженная фиксация C4d-компонента комплемента в стенках подавляющего числа перитубулярных капилляров. По данным световой микроскопии признаков отторжения нет. Руководствуясь формальными критериями диагностики гуморального отторжения [17], данное состояние следует расценивать как субклиническое острое гуморальное отторжение. Однако значимость фиксации C4d в диагностике гуморального отторжения в случае АВО-несовместимой трансплантации значительно ниже, чем при пересадке почки от совместимого по группе крови донора. У большинства стабильных пациентов после АВО-несовместимой трансплантации почки без эпизодов отторжения и без наличия в сыворотке анти-HLA антител в течение долгого времени в стенках перитубулярных капилляров сохраняется фиксация C4d-компонента комплемента [23]. Поэтому мы не склонны расценивать такой результат как проявление активации гуморального звена иммунитета у данного пациента. Полученные результаты больше укладываются в приобретающую популярность в последние годы концепцию «аккомодации» трансплантата. Данный феномен представляет собой отсутствие морфологического и функционального повреждения трансплантата, на поверхности которого экспрессированы аллоантигены, а в сыворотке пациента присутствуют антитела, специфичные к ним [9, 15]. При этом, однако, взаимодействия «антиген–антитело» не происходит. Механизмы такого сосуществования аллотрансплантата и иммунной системы реципиента в настоящее время не выяснены. Существует ряд гипотез, объясняющих данное явление, но четких подтверждений ни одной из них не получено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные в 2000-х годах протоколы подготовки реципиента к не совместимой по группе крови трансплантации почки позволили, во-первых, окончательно отказаться от спленэктомии перед трансплантацией, а во-вторых, достигнуть результатов, сравнимых с результатами АВО-совместимых трансплантаций от живого донора. Несомненно,

выполнение АВО-несовместимой пересадки почки связано с дополнительными расходами, повышенным риском иммунологических осложнений и требует более пристального наблюдения за пациентом в посттрансплантационном периоде. Но для многих пациентов пересадка почки от несовместимого по группе крови родственного донора является единственным шансом получить трансплантат. Выполнение таких операций во многом позволяет увеличить доступность трансплантации как вида заместительной почечной терапии.

Приведенное нами наблюдение демонстрирует не только хороший результат АВО-несовместимой трансплантации, но и возможность выполнять такие операции сенсibilизированным пациентам.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Organ Donation and Transplantation Activities 2010. 2011; Available from: <http://www.transplant-observatory.org/Data%20Reports/Basic%20slides%202010.pdf>.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13 (3). С. 150–264.
3. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Пулькова Н.В. и др. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. Т. XIII, № 4. С. 6–18.
4. Шаршаткин А.В. Клинические и хирургические аспекты трансплантации почки от живого родственного донора: Дис. ... докт. мед. наук. 2009. Москва.
5. Akalin E., Pascual M. Sensitization after kidney transplantation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 1 (3). P. 433–440.
6. Alexandre G.P, et al. Human ABO-incompatible living donor renal homografts // Neth. J. Med. 1985. Vol. 28 (6). P. 231–234.
7. Breimer M.E. et al. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status // Transplantation. 2006. Vol. 82 (4). P. 479–485.
8. Crew R.J., Ratner L.E. ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead // Curr. Opin Organ Transplant. 2010. Vol. 15 (4). P. 526–530.
9. Delikouras A., Dorling A. Transplant accommodation // Am. J. Transplant. 2003. Vol. 3 (8). P. 917–918.
10. Gloor J.M. et al. A Comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation // Transplantation. 2005. Vol. 80 (11). P. 1572–1577.
11. Haidinger M. et al. Vienna experience of ABO-incompatible living-donor kidney transplantation // Wien. Klin. Wochenschr. 2009. Vol. 121 (7–8). P. 247–255.
12. Hourmant M. et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific

- fic HLA antibodies after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16 (9). P. 2804–2812.
13. *Ichimaru N., Takahara S.* Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008. Vol. 4 (12). P. 682–692.
  14. *Kumlien G. et al.* Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies // *Transfusion.* 2006. Vol. 46 (9). P. 1568–1575.
  15. *Lynch R.J., Platt J.L.* Accommodation in renal transplantation: unanswered questions // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2010. Vol. 15 (4). P. 481–485.
  16. *Oettl T. et al.* ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (1). P. 298–303.
  17. *Racusen L.C. et al.* Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection // *Am. J. Transplant.* 2003. Vol. 3 (6). P. 708–714.
  18. *Sonnenday C.J. et al.* Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (8). P. 1315–1322.
  19. *Takahashi K. et al.* Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4 (7). P. 1089–1096.
  20. *Tanabe K. et al.* Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience // *Transplantation.* 1998. Vol. 65 (2). P. 224–228.
  21. *Tyden G. et al.* Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation—a three-center experience with 60 consecutive transplantations // *Transplantation.* 2007. Vol. 83 (9). P. 1153–1155.
  22. *Tyden G. et al.* ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab // *Am. J. Transplant.* 2005. Vol. 5 (1). P. 145–148.
  23. *Ushigome H. et al.* Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation // *Clin. Transplant.* 2010. Vol. 24. Suppl 22. P. 16–21.
  24. *Wilpert J. et al.* On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (10). P. 3048–3051.
  25. *Wilpert J. et al.* ABO-incompatible kidney transplantation—proposal of an intensified apheresis strategy for patients with high initial isoagglutinine titers // *J. Clin. Apher.* 2007. Vol. 22 (6). P. 314–322.
  26. *Zachary A.A., Leffell M.S.* Barriers to successful transplantation of the sensitized patient // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 6 (3). P. 449–460.

## КОРРЕКЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АППАРАТА ИНСУЛИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Новиков В.К., Ветлугина М.А., Мойсюк Я.Г.

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

В статье представлено использование аппарата инсулинотерапии для коррекции углеводного обмена у больных сахарным диабетом в послеоперационном периоде после трансплантации почки. У пациентов после сеанса аппаратом инсулинотерапии было отмечено улучшение показателей гликемии и уменьшение потребности в экзогенном инсулине.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, сахарный диабет, декомпенсация углеводного обмена, аппарат инсулинотерапии.

## CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM BY USING THE APPARATUS OF INSULIN THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Novikov V.K., Vetlugina M.A., Moysyuk Y.G.

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

The article describes using the apparatus of insulin therapy to correct carbohydrate metabolism in patient with diabetes mellitus in postoperative period after renal transplantation. We have noted improvement in indicators of glycemia and reduction the need for exogenous insulin in patients after using the device of insulin therapy.

*Key words:* renal transplantation, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism decompensation, apparatus of insulin therapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) распространен во всех странах мира. В настоящее время на Земле только по обращаемости насчитывается 246 млн больных СД. Еще 20 лет назад численность больных СД в мире не превышала 30 млн человек. Учитывая темпы роста этого заболевания, эксперты ВОЗ прогнозируют, что число больных к 2025 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 млн человек. Во всем мире диабетическая нефропатия и развившаяся вследствие нее ХПН являются лидирующей причиной смертности больных СД I-го типа. Трансплантация почки является перспективным методом лечения больных с терминальной стадией диабетической нефропатии, так как выживаемость

реципиентов после трансплантации выше, чем у пациентов, находящихся на гемодиализе [3, 7]. Однако после трансплантации у реципиентов с сахарным диабетом нарушение углеводного обмена является серьезной проблемой. Оперативное вмешательство, назначение иммуносупрессивной терапии, развитие криза отторжения и другие факторы вызывают декомпенсацию углеводного обмена, тем самым оказывая влияние на сроки восстановления функции трансплантата [2, 3]. Ситуация усугубляется еще тем фактором, что и до трансплантации большинство пациентов, находившихся в тяжелых условиях диализной терапии, имели неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена [4]. В нашем Центре с 2000 года для кор-

*Статья поступила в редакцию 13.04.12 г.*

*Контакты:* Ветлугина Мария Александровна, эндокринолог.

*Тел. 8 910 408 29 07, e-mail: Vetlugina.72@mail.ru*

рекции углеводного обмена у пациентов после пересадки почки и поджелудочной железы [4, 6] используется аппарат инсулинотерапии – аппарат, основанный на «способе диагностики сахарного диабета» [5]. С помощью аппарата инсулинотерапии достигалась стабилизация углеводного обмена на фоне операционного стресса и применения иммуносупрессантов (прежде всего стероидов) после трансплантации почки у реципиентов с сахарным диабетом [4].

## ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Аппарат инсулинотерапии (АИТ) определяет степень нарушения углеводного обмена по температуре двух участков тела. Это температура теплового ядра тела и температура подкожной жировой клетчатки [1]. Разница этих температур отражает состояние углеводного обмена [5]. По данным изменения разницы температур аппарат рассчитывает нужную дозу инсулина. Учитывая тот факт, что минимальная доза вводимого инсулина равна 0,003 единицы, можно сказать, что работа аппарата приближается к естественной функции эндокринной части поджелудочной железы. Аппарат инсулинотерапии состоит из следующих функциональных блоков: блок для измерения температуры, представляющий собой электронный термометр с точностью измерения  $\pm 0,005$  °С, блок обработки информации и блок дозирования инсулина. Работа прибора заключается в следующем: данные термометра в цифровом формате передаются на компьютер, где обрабатываются специальной программой, которая вычисляет последующую дозу инсулина на основе оценки действия предыдущих, уже введенных доз инсулина. Таким образом, ежеминутно подбирается очередная доза инсулина, которая дает наиболее благоприятный лечебный эффект. АИТ тем самым приспосабливает свою работу к состоянию конкретного пациента, не позволяя ухудшить его состояние, т. е. во время сеанса исключается возникновение гипо- или гипергликемии.

## Пример использования аппарата инсулинотерапии

*Пациентка М., 32 года, рост 160 см, вес 51 кг. Стаж диабета 20 лет.*

*Диагноз: «Сахарный диабет, тип 1, тяжелого течения. Диабетическая нефропатия. ХПН, терминальная стадия, программный гемодиализ. Диабетическая полинейропатия. Диабетическая пролиферативная ретинопатия. Аллотрансплантация трупной почки».*

*Сеанс был проведен на десятые сутки после операции в связи с выраженной декомпенсацией сахарного диабета.*

*Пациентке во время сеанса подключения аппарата инсулинотерапии внутривенно введено 70 ед. инсулина Актропида НМ и 200 мл 20% глюкозы. Продолжительность сеанса 351 мин. За время сеанса гликемия снизилась с 27 до 9,27 ммоль/л.*

*Перед проведением сеанса лечения аппаратом инсулинотерапии средний суточный уровень гликемии был  $17,6 \pm 4,1$  ммоль/л, потребность в инсулине составляла 1,2 ед/кг.*

*За время сеанса колебания разницы температур составили от 0,15 до 0,05 °С (рис. 1). Показатели выше этих значений мы расцениваем как значительное повышение углеводного обмена. Показатели ниже 0,05 расцениваем как серьезное снижение углеводного обмена. При лечении аппаратом инсулинотерапии происходит постепенная нормализация углеводного обмена. Снижение гликемии начинается сразу, с первой минуты от начала сеанса, восстановление углеводного обмена начинается со 130-й мин (рис. 2).*

*Средняя скорость подачи инсулина 0,15–0,2 ед., но скорость введения постоянно изменяется за счет того, что доза постоянно корректируется по состоянию углеводного обмена в данный момент времени (рис. 3).*

*Изменение уровня гликемии после сеанса:*

*1-е сутки – гликемия  $12,0 \pm 0,9$  ммоль/л, доза инсулина 1,2 ед/кг.*

*3-и сутки – гликемия  $9,9 \pm 3,5$  ммоль/л, доза инсулина 1,1 ед/кг.*

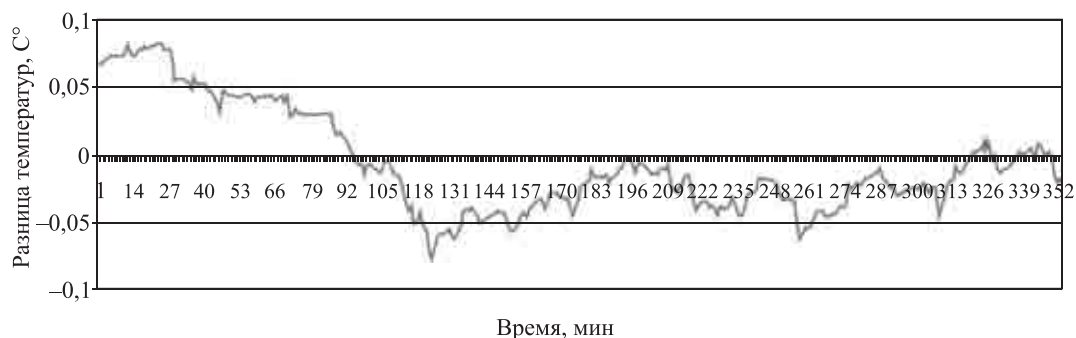


Рис. 1. Пациентка М. Динамика изменений разницы температур между тепловым ядром тела и подкожной жировой клетчаткой во время сеанса подключения аппарата инсулинотерапии

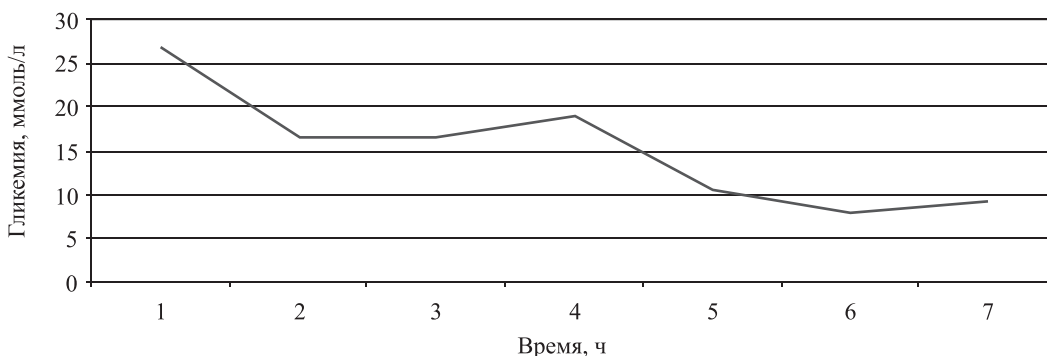


Рис. 2. Уровень гликемии во время сеанса у пациентки М.

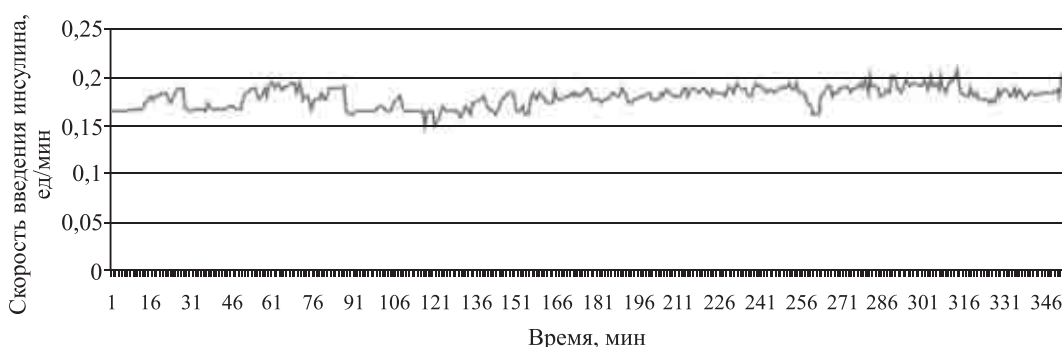


Рис. 3. Динамика изменений скорости введения инсулина у пациентки М. во время работы аппарата инсулинотерапии

5-е сутки – гликемия  $9,6 \pm 2,3$  ммоль/л, доза инсулина 1,1 ед/кг.

7-е сутки – гликемия  $8,6 \pm 2,1$  ммоль/л, доза инсулина 0,9 ед/кг.

Перед выпиской гликемия  $8,7 \pm 2,0$  ммоль/л, доза инсулина 0,8 ед/кг.

Мы рассмотрели использование аппарата инсулинотерапии в разные сроки после трансплантации почки (ТП) за период пребывания в стационаре.

**Клинический пример № 1.** Пациентка С. При поступлении были значительные колебания гликемии в течение суток от 6,0 до 30,0 ммоль/л. При подготовке больной к трансплантации родственной почки (за сутки до операции) для компенсации углеводного обмена применялся АИТ. Отмечено улучшение показателей гликемии. Перед операцией гликемия от 6,9 до 11,0 ммоль /л. В послеоперационном периоде гипергликемий не зарегистрировано, среднесуточные показатели гликемии от  $8,8 \pm 2,5$  ммоль/л до  $7,9 \pm 1,6$  ммоль/л, потребность в инсулине от 0,8 до 0,9 ед/кг (табл. 1).

**Клинический пример № 2.** Пациентка Л. АИТ подключен сразу после трансплантации почки. В послеоперационном периоде были стабильные показатели гликемии от  $10,5 \pm 1,7$  до  $8,9 \pm 1,2$  ммоль/л, потребность в инсулине 1,2–1,4 ед/кг (табл. 2).

Таблица 1

**Пациентка С. Применение АИТ за сутки до трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
До сеанса	$14,7 \pm 9,0$	0,8
1	$8,8 \pm 2,5$	0,8
3	$7,2 \pm 1,6$	0,7
5	$7,9 \pm 2,4$	0,8
15	$8,1 \pm 1,5$	0,9
21	$7,4 \pm 1,8$	0,9
Перед выпиской	$7,4 \pm 1,6$	0,9

Таблица 2

**Пациентка Л. Применение АИТ сразу после трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
1	$10,5 \pm 1,7$	1,2
3	$9,4 \pm 1,8$	1,1
5	$9,3 \pm 0,7$	1,4
7	$9,4 \pm 1,8$	1,4
14	$9,2 \pm 1,8$	1,4
21 (перед выпиской)	$8,9 \pm 1,2$	1,2



Таблица 3

**Пациентка Ц. Применение АИТ на третьи сутки после трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
До сеанса	12,8 ± 4,2	0,5
1	7,6 ± 2,4	0,5
2	9,1 ± 1,4	0,5
3	9,6 ± 4,7	0,6
4	8,8 ± 2,2	0,6
5	9,7 ± 1,4	0,6
7	8,4 ± 1,7	0,6
8	6,7 ± 3,4	0,6
10	8,8 ± 2,0	0,6
11	7,4 ± 1,2	0,6
12	9,6 ± 0,6	0,6
14	7,9 ± 1,7	0,6
20	7,9 ± 1,7	0,6
30	9,1 ± 2,0	0,6
40 (перед выпиской)	8,1 ± 0,9	0,6

**Клинический пример № 3.** Пациентка Ц. АИТ применен на третьи сутки после трансплантации почки. Колебания гликемии до сеанса АИТ от 19,9 до 9,9 ммоль/л в течение суток. В первые сутки после применения АИТ улучшение показателей гликемии. Гликемия от 7,6 ± 2,4 до 9,1 ± 2,0 ммоль/л, стабильные показатели гликемии сохранялись в течение всего периода стационарного лечения. Потребность в инсулине 0,5–0,6 ед/кг (табл. 3).

Таблица 4

**Пациентка Т. Применение АИТ на 8-е сутки после трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
Перед сеансом	15,2 ± 6,5	1,9
1	10,5 ± 2,3	1,2
3	8,7 ± 2,1	1,2
5	8,6 ± 0,4	1,2
7	8,3 ± 2,8	1,3
9	7,2 ± 2,2	1,3
12	8,2 ± 2,0	1,3
Перед выпиской	8,2 ± 2,0	1,3

**Клинический пример № 4.** Пациентка Т. АИТ применен на восьмые сутки после трансплантации почки в связи с декомпенсацией СД на фоне приема иммуносупрессивных препаратов. Сохранились высокие среднесуточные показатели гликемии 15,2 ± 6,2 ммоль/л, несмотря на увеличение дозы экзогенного инсулина до 1,9 ед/кг. После применения АИТ среднесуточная гликемия снизилась до 10,5 ± 2,3 ммоль/л, уменьшилась потребность в инсулине до 1,2 ед/кг. Перед выпиской (12-е сутки после применения АИТ) гликемия 8,2 ± 2,0 ммоль/л, потребность в инсулине 1,3 ед/кг (табл. 4).

Таблица 5

**Пациент Ч. Применение АИТ на 11-е сутки после трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
До сеанса	12,4 ± 6,5	1,0
1	10,0 ± 1,7	1,0
2	8,5 ± 0,7	0,9
3	8,3 ± 1,3	1,0
5	7,4 ± 1,5	1,0
7	8,6 ± 1,0	1,0
9	8,5 ± 1,4	1,0
11	8,6 ± 1,9	1,0
14 (перед выпиской)	7,5 ± 1,2	1,0

**Клинический пример № 5.** Пациент Ч. АИТ применен на одиннадцатые сутки после трансплантации почки. Сеанс проведен в связи с нестабильностью углеводного обмена, колебания гликемии от 2,0 до 20,0 ммоль/л в течение суток. После применения АИТ потребность в инсулине у пациента сохранилась прежняя, 1,0 ед/кг, однако гипогликемий не отмечалось (табл. 5).

**Клинический пример № 6.** У пациента Л. в связи с развитием на 22-е сутки после операции криза отторжения проводилась глюкокортикоидная пульстерапия. Наблюдался подъем гликемии до 22,0 ммоль/л и повышение потребности в инсулине до 1,6 ед/кг (130 ед. за сутки). После проведения сеанса АИТ достигнута стабилизация углеводного обмена (гликемия 9,7 ± 3,2 ммоль/л) и уменьшение потребности в инсулине (1,2 ед/кг) (табл. 6).

Таблица 6

**Пациент Л. Применение АИТ на 22-е сутки после трансплантации почки**

Сутки после сеанса	Среднесуточные показатели гликемии (ммоль/л)	Доза инсулина (ед/кг)
До сеанса	16,6 ± 6,6	1,6
1	9,7 ± 3,2	1,2
2	5,9 ± 2,3	1,2
3	8,5 ± 2,1	1,1
7 (перед выпиской)	9,1 ± 2,5	1,2

## ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов сразу после применения АИТ отмечалось улучшение показателей гликемии. Отсутствие гипергликемий при введении таких же или даже меньших доз инсулина. Уменьшение потребности в инсулине в 1,5 раза при проведении глюкокортикоидной пульстерапии. После применения АИТ у пациентов уменьшилось количество гипогликемий, меньшие колебания гликемии в течение суток. Стабилизация углеводного обмена сохраняется длительное время после сеанса. За время проведения сеансов АИТ эпизодов гипо- и гипергликемий не зарегистрировано, что подтверждает безопасность применения АИТ.

## ВЫВОДЫ

АИТ может использоваться на любом сроке после трансплантации почки как метод коррекции углеводного обмена.

Применение АИТ после трансплантации почки у больных сахарным диабетом позволяет стабилизировать углеводный обмен, используя меньшие дозы экзогенного инсулина при гипергликемии на фоне операционного стресса и приема иммуносупрессивных препаратов, при проведении пульстерапии.

Применение АИТ позволяет стабилизировать углеводный обмен и у пациентов с гипогликемиями.

Аппарат прост и безопасен в использовании.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алипова Н.Н.* Основы медицинской физиологии. 2008. С. 207–208.
2. *Ван Дюйжнховен Э.М.* Метаболические и фармакокинетические аспекты применения такролимуса при трансплантации почки. 2007. С. 141–156.
3. Руководство по трансплантации почки / Ред. Дано-вич Габриель. М., 2004. С. 352–372.
4. *Лазарева К.Е.* Коррекция углеводного обмена у больных сахарным диабетом в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки: Автореф. дис. ... к. м. н. 2010.
5. *Новиков В.К., Кулик В.П.* Авторское свидетельство № 1718822 на изобретение: «Способ диагностики сахарного диабета». 15 ноября 1991 г.
6. *Тарабарко Н.В., Новиков В.К., Ржевская О.Н., Пинчук А.В. и др.* Сочетанная трансплантация почки и панкреатодуоденального комплекса в лечении сахарного диабета // Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2007 (2). С. 8–14.
7. *Шестакова М.В., Дедов И.И.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. 2009. С. 258–321.

## ДЛИТЕЛЬНАЯ НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ КОНСЕРВАЦИЯ ЛИМБАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА И АКТИВНОСТИ ММСК-ПОДОБНЫХ ЛИМБАЛЬНЫХ КЛЕТОК

*Борзенко С.А.<sup>1</sup>, Онищенко Н.А.<sup>2</sup>, Тонаева Х.Д.<sup>1</sup>, Комах Ю.А.<sup>1</sup>, Сускова В.С.<sup>2</sup>, Сусков С.И.<sup>2</sup>, Диденко Л.В.<sup>3</sup>, Шевлягина Н.В.<sup>3</sup>, Кост Е.А.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития России, г. Москва

Повышение надежности приживления трансплантатов роговицы в группе высокого риска может быть достигнуто при сочетанной трансплантации их с консервированными лимбальными трансплантатами. В работе изучено два способа консервации ЛТ: нормотермическая консервация в среде Борзенка–Мороз или стандартной культуральной среде в течение 35 суток и криоконсервация при  $-80^{\circ}\text{C}$  в среде Борзенка–Мороз с добавлением ДМСО и без добавления ДМСО в течение 1 месяца. Установлено, что длительная нормотермическая консервация (в течение 28 суток) и криоконсервация сохраняют жизнеспособность клеток ЛТ, способность поддерживать цитокиновый баланс, а также сохранять фенотип ММСК и активизировать толерогенные свойства лимбальных клеток, что может улучшить качество и повысить надежность приживления трансплантата роговицы без системной иммуносупрессии.

*Ключевые слова: лимбальный трансплантат, ММСК-подобные клетки, нормотермическая и низкотемпературная консервация.*

## LONG-TERM (OF MANY DAYS) NORMOTHERMAL LIMBAL GRAFTS PRESERVATION AS A METHOD OF QUANTITY AND ACTIVITY INCREASE OF MMSC-LIKE LIMBAL CELLS

*Borzenok S.A.<sup>1</sup>, Onischenko N.A.<sup>2</sup>, Tonaeva Kh.D.<sup>1</sup>, Komakh Y.A.<sup>1</sup>, Suskova V.S.<sup>2</sup>, Suskov S.I.<sup>2</sup>, Didenko L.V.<sup>3</sup>, Shevlyagina N.V.<sup>3</sup>, Kost E.A.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> The S. Fyodorov Eye Microsurgery Complex FSBI

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

<sup>3</sup> Gamaleya Research Institut for Epidemiology and Microbiology

The reliability increase of corneal transplants engraftment may be achieved by combined transplantation with preserved limbal grafts (LG). We studied two methods of LG preservation: normothermal preservation in Borzenok–Moroz medium or standard culture medium for 35 days and cryopreservation at  $-80^{\circ}\text{C}$  in Borzenok–Moroz medium with/without DMSO addition for 1 month. We found that long-term normothermal preservation (for 28 days) and cryopreservation maintain LG cells viability and their capacity to maintain cytokine balance as well as to keep cytokine balance and to retain phenotype of MMSC (multipotent mesenchymal stromal cells) and to activate tolerogenic properties of limbal cells the latter improving quality and increasing capacity of corneal transplant engraftment reliability without systemic immunosuppression.

*Key words: limbal graft, MMSC-like cells, normothermal and low temperature preservation.*

*Статья поступила в редакцию 09.04.12 г.*

**Контакты:** Тонаева Хадиджат Джанхуватовна, зав. Глазным тканевым банком МНТК «Микрохирургия глаза».

**Тел.** (499) 488-84-05; (905) 515-66-11, **e-mail:** tonxd15@gmail.com

Наиболее частой причиной неудовлетворительных результатов пересадки донорской (аллогенной) роговицы является развитие реакции тканевой несовместимости с исходом трансплантата роговицы в стойкое помутнение. По данным разных авторов, помутнение в посттрансплантационном периоде развивается в 5–70% наблюдений в зависимости от исходной этиологии бельма [2, 16].

В настоящее время единственным широко применяемым способом защиты аллогенных трансплантатов служит иммуносупрессивная фармакотерапия. Однако для профилактики помутнения трансплантата роговицы локальное применение препаратов этой группы ограничено отсутствием «глазных лекарственных форм» или их недостаточным терапевтическим действием, а при системном и длительном применении – возникновением ряда побочных эффектов. Следует отметить, что до 46% реципиентов с пересадкой роговицы остаются резистентными к иммуносупрессивной фармакотерапии [1].

В связи с вышеизложенным становится понятным растущий интерес трансплантологов к так называемой малой иммуносупрессивной фармакотерапии [3] и к использованию клеточных технологий, обладающих иммунокорректирующими свойствами [19].

Изучение свойств стволовых/прогениторных клеток костного мозга, и прежде всего мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), позволило установить, что человеческие ММСК слабо экспрессируют HLA-молекулы класса I и не экспрессируют HLA-молекулы класса II, поэтому они не в состоянии запустить активацию эффекторных Т-клеток при аллогенной пересадке [15]. Полагают, что ММСК способны также индуцировать иммунную толерантность, активируя размножение Т-регуляторных клеток и стимулируя секрецию противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов [7].

Кроме того, ММСК, являясь клетками костного мозга – центрального органа иммуногенеза, одновременно обеспечивают активацию регенераторных процессов в поврежденных органах, так как способны ингибировать апоптоз, улучшать микроциркуляцию и восстанавливать цитокиновый баланс, который создает условия для ускоренной регенерации поврежденного органа [6].

Известно также, что ММСК при сотрансплантации с донорскими органами и тканями способны благоприятно влиять на приживление аллогенных донорских трансплантатов [5].

Очевидно, это связано с тем, что ММСК костного мозга регуляторно взаимодействуют с аналогами ММСК, которые содержатся в тканевых нишах различных органов и тканей организма. Тканевые ниши, содержащие аналоги ММСК, обеспечивают

интеграцию стволовых/прогениторных клеток и их потомков в структуру ткани, они хорошо снабжены кровеносными сосудами и нервными окончаниями, обеспечивают физиологическую и репаративную регенерацию этих тканей, а также регуляцию местного иммунитета. Примером такой «ниши» являются палисады Фогта в лимбальной зоне глазного яблока.

Лимб анатомически окружен сосудами, обеспечивающими снабжение клеток этой зоны кислородом, питательными веществами и регуляторными пептидами, и таким образом представляет собой нишу для регионарных стволовых клеток роговицы. В 2004 г. впервые было описано присутствие мезенхимальных стволовых/прогениторных клеток в глубоких слоях лимба [17]. Показано, что они обладают фенотипом, сходным с ММСК костного мозга, не несут на своей поверхности антигенов HLA-DR и благодаря своим секреторным свойствам и межклеточным контактам отвечают за процессы самоподдержания пула эпителиальных стволовых/прогениторных клеток и процессы физиологической и репаративной регенерации роговицы [9].

В литературе описано множество способов сотрансплантации стволовых клеток лимба и роговицы при пересадках с высоким риском отторжения и выраженными признаками лимбальной недостаточности. В качестве лимбальных трансплантатов (ЛТ) используют:

- аутоотрансплантаты лимба с билатерального глаза или от близких родственников; недостатком данного способа является невозможность иссечения достаточно большого участка лимба и несогласие многих пациентов на такую процедуру [13];
- аутологичные лимбальные клетки, культивированные на различных носителях; применение данного способа ограничено технической сложностью формирования биоинженерной конструкции и дороговизной его выполнения [11, 14];
- трансплантаты аллогенного лимба от доноров-группов; метод хотя и позволяет обеспечить расширенное использование донорского материала, однако требует длительной иммуносупрессивной терапии из-за присутствия в структуре нативного лимба не только ММСК-подобных клеток, но и антигенпрезентирующих клеток Лангерганса, запускающих эффекторный иммунный ответ [10].

В связи с иммунологическими проблемами использования аллогенного донорского материала возникает необходимость снижения иммунной реактивности аллогенного лимба.

Показано, что нормотермическая консервация органов и тканей, в частности ЛТ, путем доставки

кислорода, субстратов и элиминации продуктов катаболизма позволяет не только сохранить исходный фенотип клеток трансплантата, но также снизить иммунную реактивность, в частности за счет элиминации клеток Лангерганса из ЛТ, и улучшить качество его приживления [4, 8, 12]. Между тем в имеющейся литературе отсутствуют сведения о влиянии нормотермической консервации на состояние ММСК-подобных клеток в ЛТ, которые прежде всего обеспечивают состояние толерантности окружающих тканей к трансплантату.

Учитывая вышеизложенные проблемы, возникающие при использовании нативных аллогенных ЛТ, мы поставили перед собой задачу изучить возможность снижения иммунной реактивности ЛТ в процессе нормотермической консервации за счет увеличения пула и активности ММСК-подобных клеток в ЛТ, а также оценить пригодность таких трансплантатов для создания криобанка ЛТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из трупного неинфицированного донорского материала, доставленного в Глазной тканевой банк, проводился отбор глазных яблок для выделения лимбальных трансплантатов на основании следующих критериев: посмертный период не более 18 часов, возраст донора – не старше 60 лет, отсутствие грубых морфологических дефектов в тканевых структурах трупного глаза и признаков воспалительного процесса в переднем отрезке глазного яблока с учетом значений критерия жизнеспособности тканей глаза (адреналиновая проба Борзенка – показатели А или В).

Выделение ЛТ осуществлялось в условиях стерильного бокса с трупного глазного яблока, подготовленного для забора донорской роговицы, согласно медицинской технологии «Алгоритм заготовки трупных донорских роговиц человека для трансплантации» (ФГБУ «МНТК «МГ» им. акад. С.Н. Федорова»). После дезэпителизации роговицы и удаления бульбарной конъюнктивы лезвием производились 2 круговых надреза на глубину около 0,5 мм: один – по границе между лимбальной и прозрачной зонами роговицы, другой – отступая на 2 мм в сторону склеры. Далее на ту же глубину, перпендикулярно выполненным надрезам, производились 6 равно удаленных надрезов в сторону роговицы. Затем ножом-расслаивателем отсекался слой ткани на заданной глубине. В результате предложенной техники получают 6 ЛТ, представляющих собой полоски ткани шириной 2 мм и толщиной около 0,5 мм по всей длине, при этой технике не происходит перфорации глазного яблока, что позволяет в последующем выкраивать корнеосклеральный диск для дальнейшей консервации и трансплантации.

Для определения оптимального состава среды и сроков нормотермической консервации ЛТ от 6 доноров-трупов были разделены на 3 группы (по 24 ЛТ в каждой) с последующим изучением морфологических и функциональных изменений в течение 35 суток консервации.

В I группе ЛТ консервировали в среде Борзенка–Мороз (среда 199, декстран 40.000, HEPES 1M, L-глутамин, 7,5% раствор бикарбоната Na, пенициллин, стрептомицин, 40% раствор глюкозы, амфотерицин В, инсулин, дексаметазон, 2% фетальной человеческой сыворотки), которая разрешена для клинического применения на территории РФ [2]; во II группе ЛТ консервировали в стандартной среде для культивирования ММСК (DMEM/F12, HEPES 1M, 10% фетальной бычьей сыворотки, L-глутамин, инсулин, дексаметазон, пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В) [6]; в III группе ЛТ консервировали в культуральной среде, обогащенной ростовыми факторами (DMEM/F12, HEPES 1M, 15% фетальной сыворотки, cholera toxin, EGF, FGF, этаноламин, L-глутамин, инсулин, дексаметазон, гентамицин, амфотерицин В) [20]. Во всех группах эксперимента проводили замену среды на свежую через каждые 3 суток, а также контроль динамики изменений цитокинового баланса в инкубационной среде. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA, IL-4, IL-6, INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием отечественных наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Для оценки жизнеспособности и пролиферативной активности клеток ЛТ на разных сроках консервации проводили морфометрический подсчет количества их в ткани. Для этого готовили гистологические срезы из предварительно фиксированных в 5% растворе формалина ЛТ, залитых в парафин и окрашенных гематоксилин-эозином по стандартной методике. Иммуногистохимическое (ИГХ) выявление экспрессии маркеров толерогенного состояния ткани ЛТ (активация маркеров ММСК-подобного фенотипа и рецепторов HLA-G в клетках) проводили с помощью первичных антител к CD 90, CD 105 (ab 93758, Abcam, UK), виментину (Novocastra, UK) и HLA-G (ab 76869, Abcam, UK); в качестве вторичных антител использовали Goat antimouse, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 488.

С целью изучения возможности создания банка криоконсервированных ЛТ от 4 доноров-трупов были отобраны ЛТ, прошедшие стадию нормотермической консервации в течение 28 суток. ЛТ были разделены на 3 группы: в I группе ЛТ замораживали в среде Борзенка–Мороз с использованием криопротектора ДМСО и сыворотки (60% среды Борзенка–Мороз, 30% фетальной сыворотки, 10% ДМСО); во II группе ЛТ замораживали в среде Борзенка–Мо-

роз без ДМСО и сыворотки (негативный контроль); III группа служила контролем, в которой ЛТ сохраняли в среде Борзенка–Мороз при нормотермии без замораживания. Заморозку в I и II группах проводили по программе стандартного замораживания и хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 месяца. Размораживание осуществляли на водяной бане с последующим 3-кратным отмыванием ЛТ в среде Борзенка–Мороз. Для определения ультраструктурной сохранности ткани часть ЛТ из каждой группы фиксировали в 5% растворе формалина и заливали парафином по стандартной методике. Далее депарафинизированные срезы ЛТ покрывали слоем золота толщиной 7 нм с помощью напылительной установки SPI-MODULE Sputter Coater (SPI Supplies, USA), монтировали двусторонним скотчем к алюминиевому столику и анализировали с помощью сканирующего электронно-ионного микроскопа Quanta 200 3D (FEI Company, USA). Оставшуюся часть ЛТ подвергали нормотермической консервации в среде Борзенка–Мороз в течение 14 суток. Для определения функциональной сохранности ЛТ проводили контроль динамики изменений содержания про- и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA, IL-4, TGF $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ) в инкубационной среде с помощью твердофазного ИФА и применением отечественных наборов (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург).

Результаты морфометрического подсчета клеток и определения содержания цитокинов были подвергнуты статистической обработке с помощью программы STATISTICA 6.0 с использованием t-критерия по Стьюденту, достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выбора оптимального состава среды и сроков сохранения жизнеспособности ЛТ нами использовался морфометрический метод подсчета клеток в ЛТ в динамике их консервации в течение 35 суток (рис. 1). Было установлено, что в I и II группах (в среде Борзенка–Мороз и стандартной культуральной) имело место практически одинаковое увеличение клеточной массы к 28-м суткам инкубации: с  $435 \pm 5,0$  до  $722 \pm 5,0$  ( $p \leq 0,05$ ). В третьей группе при использовании консервационной среды, обогащенной ростовыми факторами, к 14-м суткам происходило сначала незначительное увеличение клеточной массы, а затем к 28-м суткам количество клеток в ЛТ резко снижалось до  $50 \pm 7,0$ , и к 35-м суткам наступала полная элиминация клеток из ЛТ (рис. 2). Сравнительное изучение результатов консервации ЛТ в трех типах консервационных сред показало непригодность состава среды III группы для длительных сроков консервации, и поэтому дальнейшие исследования функции ЛТ из этой группы нами не проводились.

Повышение пролиферативной активности клеток обычно сопровождается изменением состава цитокинов в инкубационной среде, которое выражается в снижении содержания провоспалительных и в повышении противовоспалительных цитокинов. Динамическое изучение цитокинового профиля инкубационной среды в процессе ее замены позволило подтвердить, что при консервации ЛТ в средах I и II групп, в которых имело место повышение пролиферативной активности клеток, происходило повышение содержания противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1RA, TGF $\beta$ ) и снижение провоспалительных (INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) (рис. 3). Динамика содержания IL-6 характеризовалась незначительным увеличением, которое может свидетельствовать не столько о провоспалительном состоянии клеток ЛТ в процессе консервации и трансплантации ЛТ, сколько о сохранности и активации ММСК-подобных клеток лимба в недифференцированном состоянии [18].

Подтверждением этого могут служить наши данные об усилении экспрессии маркеров ММСК и HLA-G-рецепторов в клетках ЛТ в процессе нормотермической консервации.

Иммуногистохимическое окрашивание клеток нативных препаратов ЛТ до и на 28-е сутки нормотермической консервации в среде, используемой в I группе, подтвердило не только сохранность лимбальных клеток с фенотипом ММСК, но и выявило увеличение активности маркеров ММСК и HLA-G-рецепторов по сравнению с исходным уровнем.

Использование моноклональных антител для оценки экспрессии маркеров ММСК (CD105, CD90, виментин) и мембрано-цитоплазматический маркер HLA-G-рецепторов в клетках препаратов ЛТ позволили установить низкую экспрессию их (слабое зеленое свечение) в нативных препаратах ЛТ до

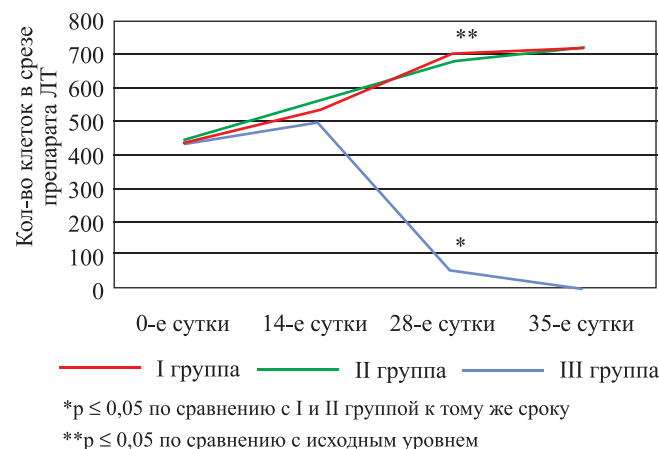


Рис. 1. Результаты морфометрической оценки динамики пролиферации клеток в ткани ЛТ в течение 35 суток нормотермической консервации в 3 группах сред

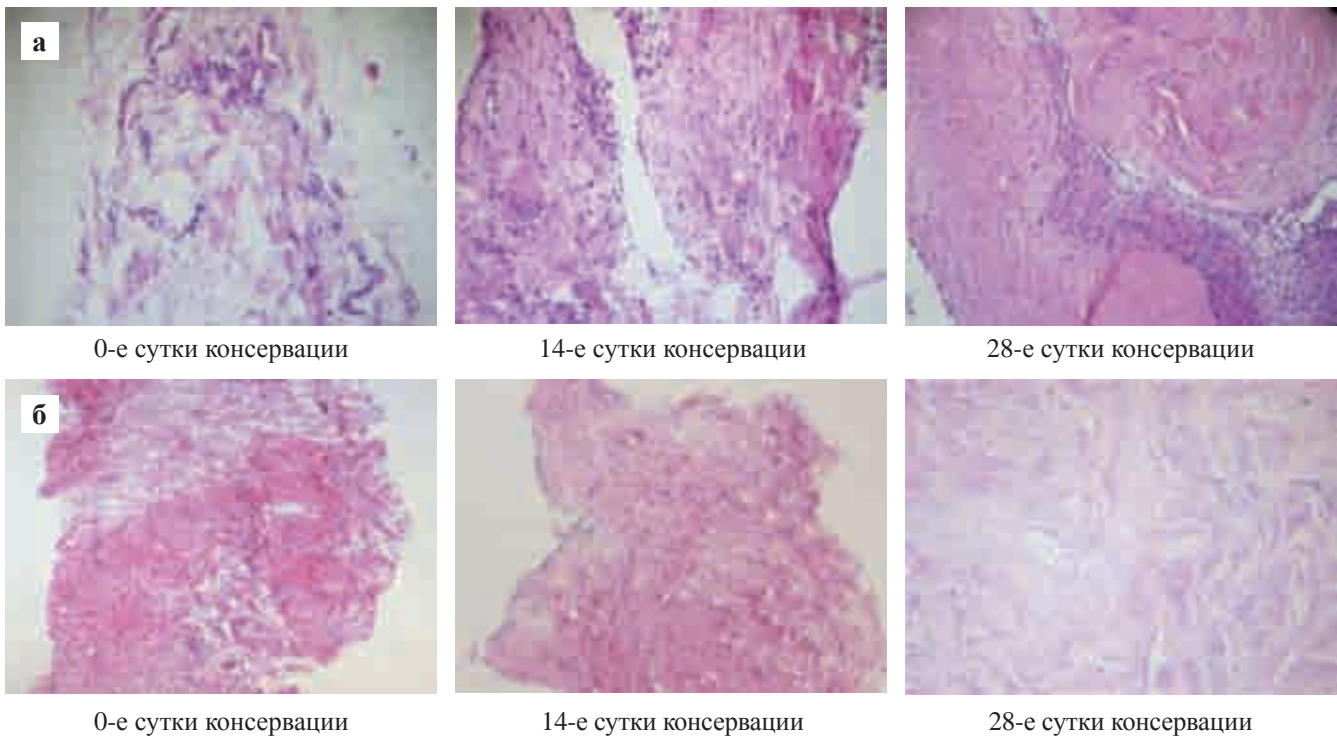


Рис. 2. Световая микроскопия срезов препаратов ЛТ: а – I группа, увеличение массы ядросодержащих клеток в препаратах при увеличении сроков консервации; б – II группа, уменьшение массы ядросодержащих клеток в препаратах по мере увеличения сроков консервации. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 200$

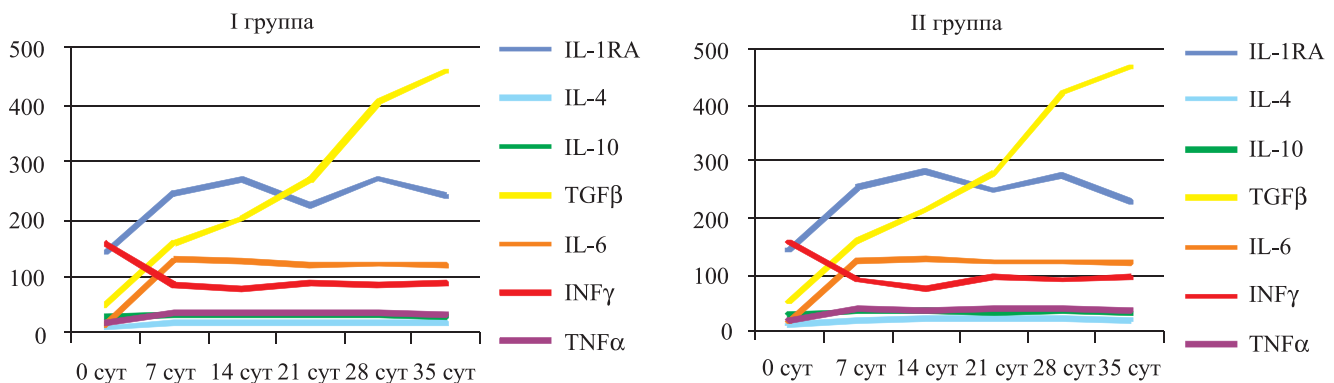


Рис. 3. Динамика содержания цитокинов в инкубационной среде в процессе нормотермической консервации в течение 35 суток,  $p \leq 0,05$

консервации (рис. 4) и резкое усиление экспрессии этих маркеров к 28-м суткам консервации (рис. 5), которое происходило на фоне увеличения пролиферативной активности клеток ЛТ.

Способность лимбальных клеток в ЛТ в процессе консервации сохранять фенотип ММСК и HLA-G-рецепторов, присущих клеткам с толерогенными свойствами, а также усиливать их экспрессию указывает на возможность активного участия этих клеток в процессах иммунной регуляции, в том числе в выработке толерантности к трансплантату роговицы при их сотрансплантации.

Таким образом, установленные нами факты подтверждают, что в клетках ЛТ при консервации в

нормотермических условиях в среде Борзенка–Мороз (I группа) и в стандартной культуральной среде (II группа) в течение 28 суток сохраняются не только их жизнеспособность и пролиферативная активность, но также сохраняются и активизируются их «стволовые» и толерогенные свойства, которые наряду с элиминацией клеток Лангерганса из ЛТ в процессе нормотермической консервации [8, 12] должны повысить надежность приживления роговичных трансплантатов без системной иммуносупрессии при сочетанных трансплантациях ЛТ и донорских роговиц, особенно при трансплантациях высокого риска.

Целесообразность сочетанных трансплантаций донорских роговиц и ЛТ после нормотермической

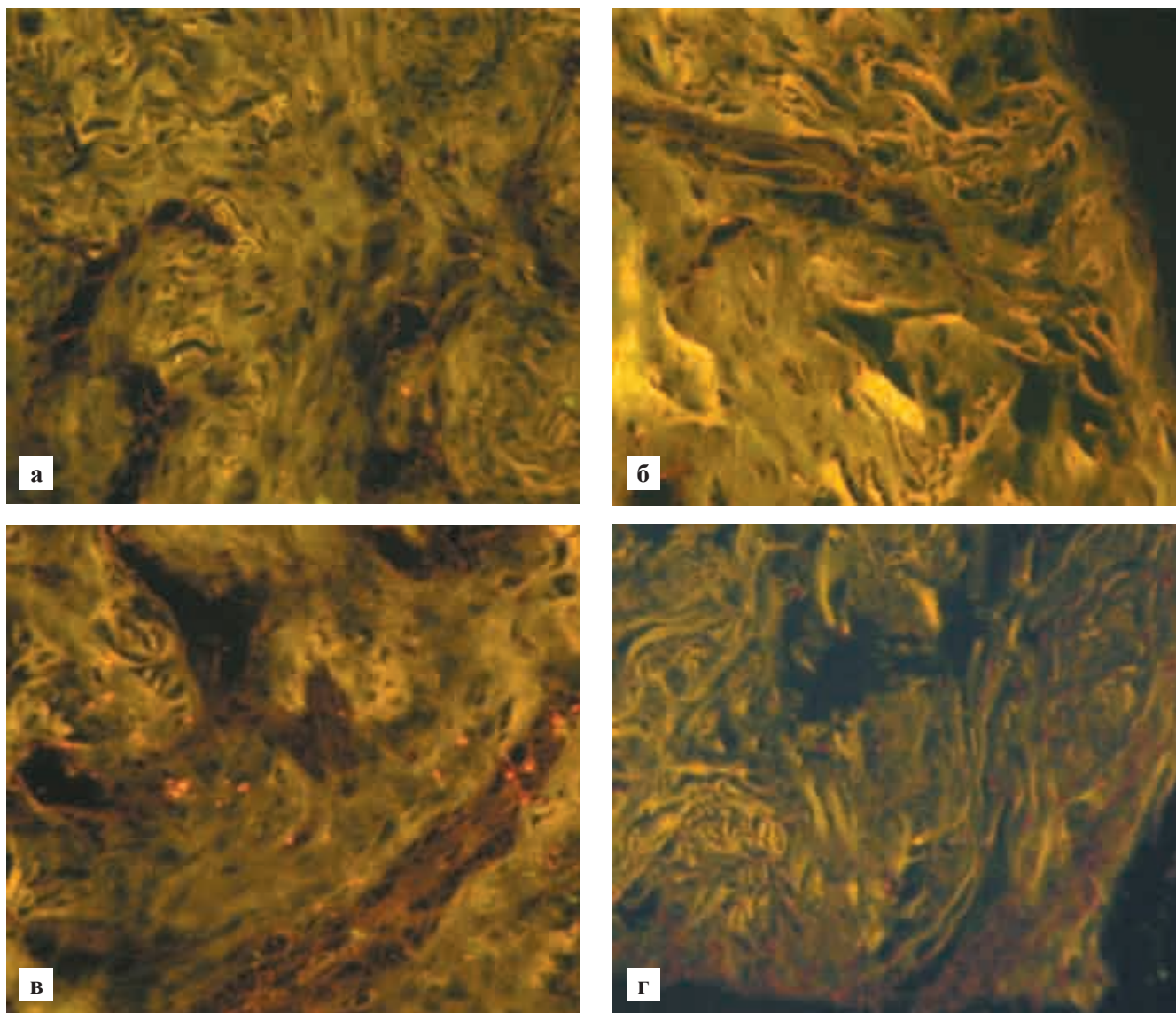


Рис. 4. Препараты нативных ЛТ до консервации. ИГХ-реакция на маркеры ММСК (CD90, CD105, виментин) и HLA-G-рецепторы. Люминесцентная микроскопия;  $\times 200$ . Выявление слабой ИГХ-реакции (зеленое свечение маркеров) в препаратах ЛТ до консервации: а – препарат ЛТ, окрашенный АТ к CD105; б – препарат ЛТ, окрашенный АТ к виментину; в – препарат ЛТ, окрашенный АТ к CD90; г – препарат ЛТ, окрашенный АТ к HLA-G

консервации делает актуальной проблему заготовки ЛТ в достаточных количествах и хранения невосстановленных в клинике трансплантатов в криобанке ЛТ.

Однако до сих пор не изучены оптимальные среды для криоконсервации ЛТ, прошедших предварительную нормотермическую консервацию. Нами было проведено сравнительное изучение консервационной среды Борзенка–Мороз в составе стандартной среды для криоконсервации клеток с добавлением ДМСО (I группа) и без добавления ДМСО (II группа). Для контроля структурных изменений в ЛТ после криоконсервации использовали ЛТ после 28 суток нормотермической консервации (III группа).

Для оценки изменений, возникающих в ткани ЛТ после процесса замораживания, хранения и размораживания, проводили сканирующую электронную

микроскопию препаратов ЛТ. Результаты исследования показали, что при использовании среды с добавлением криопротектора (ДМСО) в I группе морфологическая структура ЛТ практически не отличалась от структуры ЛТ из III контрольной группы, не подвергавшихся криоконсервации. Ультраструктура ЛТ во II группе без добавления в среду криопротектора характеризовалась расширением пространств между коллагеновыми волокнами, появлением зон деструктурированного коллагена, а также набуханием и разрушением клеток ЛТ (рис. б).

Полученные данные явились основанием для продолжения изучения функциональных возможностей клеток ЛТ, криоконсервированных только в I группе, и прекращения дальнейших исследований ЛТ из II группы, так как отмечалась выраженная деструкция их ткани.



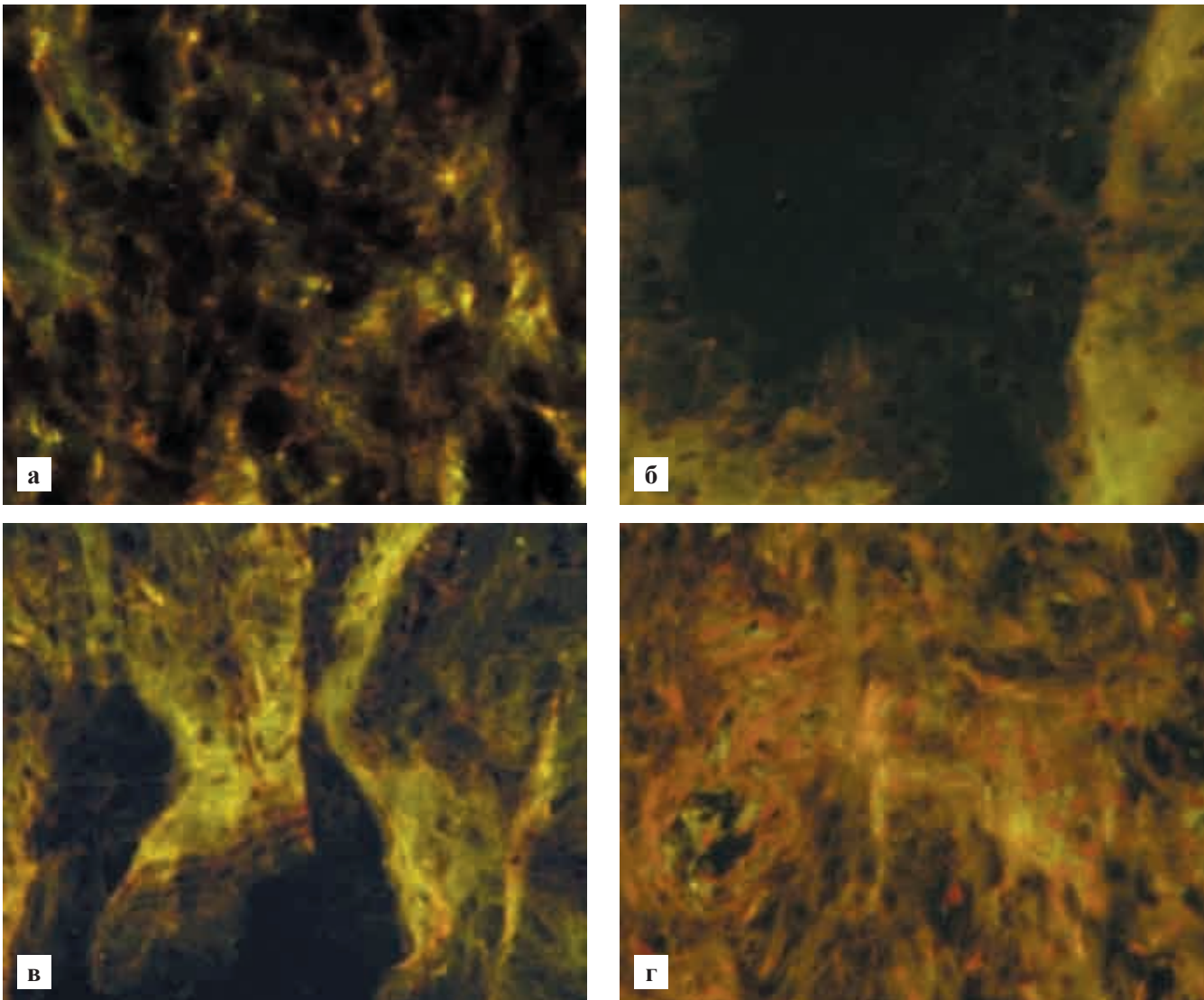


Рис. 5. Препараты ЛТ на 28-е сутки нормотермической консервации. ИГХ-реакция на маркеры ММСК (CD90, CD105, виментин) и HLA-G-рецепторы Люминесцентная микроскопия;  $\times 200$ . Отмечается яркое зеленое свечение маркеров ММСК и HLA-G-рецепторов: а – препарат ЛТ, окрашенный АТ к CD105; б – препарат ЛТ, окрашенный АТ к виментину; в – препарат ЛТ, окрашенный АТ к CD90; г – препарат ЛТ, окрашенный АТ к HLA-G

Функциональную сохранность ЛТ, ранее криоконсервированных в I группе исследований, оценивали по динамике изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов в инкубационной среде и по экспрессии маркеров ММСК и HLA-G-рецепторов в этих ЛТ. Наше исследование показало (рис. 7), что в процессе нормотермической реконсервации в течение 21 суток идет постепенное и более выраженное увеличение содержания противовоспалительных цитокинов на фоне слабо выраженного повышения уровня провоспалительных цитокинов. Эти данные свидетельствуют о неглубоком повреждении клеток ЛТ и способности их к восстановлению после криоконсервации, что подтверждается нашими данными о сохраняющейся экспрессии CD90, CD105, виментина и HLA-G в клетках ЛТ из I группы опытов.

Полученные результаты позволяют нам также заключить, что используемая технология криоконсервации ЛТ может быть применена для создания криобанка ЛТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование показало, что клетки ЛТ, полученных от доноров-трупов, подвергшихся нормотермической консервации в течение 28 суток с использованием среды Борзенка–Мороз или стандартной культуральной среды, сохраняют свою жизнеспособность, пролиферативную активность, способность поддерживать цитокиновый баланс, а также активизировать экспрессию ММСК-подобных лимбальных клеток и их толерогенные свойства (экспрессия рецепторов HLA-G),

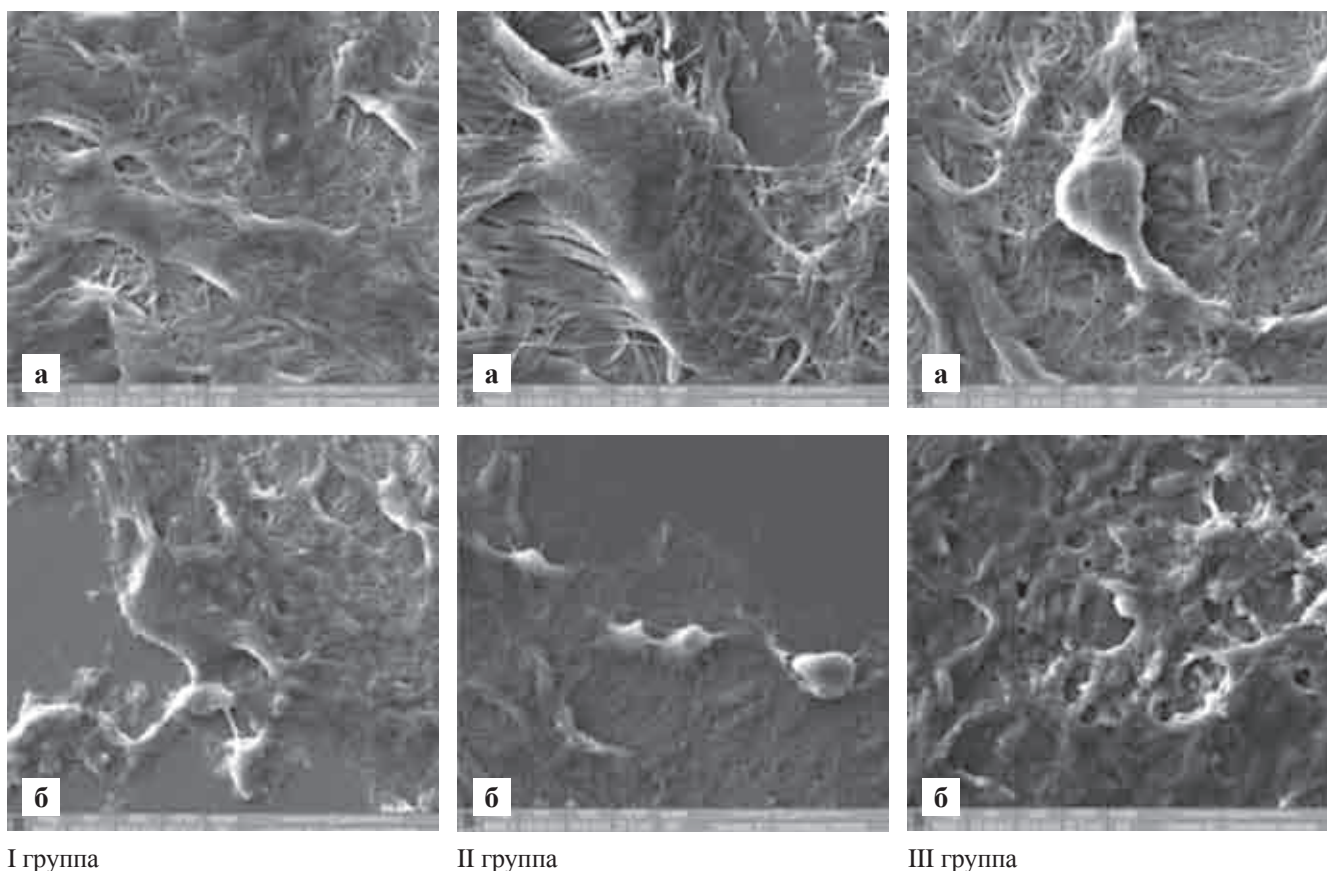


Рис. 6. Сканирующая электронная микроскопия разных полей препаратов ЛТ, консервированных в различных температурных режимах и средах;  $\times 8000$ . I группа – препарат ЛТ на 1-е сутки после криоконсервации ( $t = -80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в среде Борзенка–Мороз с добавлением ДМСО в течение 1 месяца; II группа – препарат ЛТ на 1-е сутки после криоконсервации ( $t = -80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в среде Борзенка–Мороз без добавления ДМСО в течение 1 месяца; III группа – нормотермический контроль, 28-е сутки

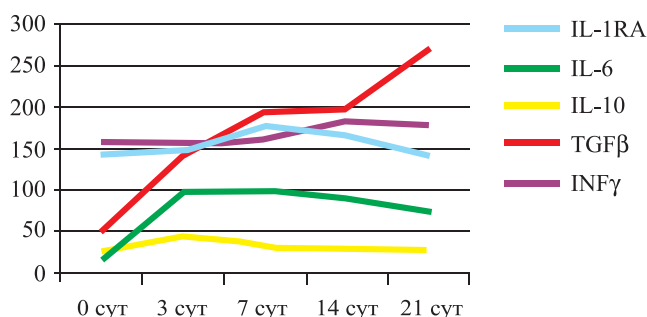


Рис. 7. Динамика содержания про- и противовоспалительных цитокинов в инкубационной среде в процессе повторной нормотермической консервации ЛТ, прошедших стадию заморозки в среде с криопротектором (I группа)

которые особенно необходимы при сочетанных трансплантациях в группах высокого риска.

Криоконсервация ЛТ в среде Борзенка–Мороз с добавлением ДМСО при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 месяца позволяет сохранять ультраструктуру ткани ЛТ, а также способность клеток ЛТ обратимо поддерживать цитокиновый баланс, фенотип ММСК и толерогенные свойства, что может служить основанием для создания криобанка ЛТ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Балаян Т.Г.* Дифференцированная тактика иммуносупрессивного лечения при кератопластике высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. С. 23–24.
2. *Борзенко С.А.* Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: Дис. ... докт. мед. наук. М. 2008. С. 240–259.
3. *Готье С.В.* Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. Тверь: Триада, 2011. С. 472.
4. *Кротова Е.В.* Клинико-иммунологические аспекты рекератопластики различными видами донорского материала: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1994. С. 24.
5. *Онищенко Н.А., Артамонов С.Д., Крашенинников М.Е. и др.* Клетки костного мозга донора как регуляторы иммунной толерантности в организме реципиента при аллогенной пересадке органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. № 4. С. 97–102.
6. *Шумаков В.И., Онищенко Н.А.* Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М.: Лавр, 2009. С. 49–100.
7. *Aggarwal S., Pittenger M.F.* Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // Blood. 2005. Vol. 105. P. 1815–1822.

8. *Ardjomand N., Berghold A., Reich M.E.* Loss of corneal Langerhans cells during storage in organ culture medium, Optisol and McCarey-Kaufman medium // *Eye*. 1998. Vol. 12. P. 134–138.
9. *Du Y., Funderburgh M.L., Mann M.M. et al.* Multipotent stem cells in human corneal stroma // *Stem Cells*. 2005. Vol. 23. P. 1266–1275.
10. *Dua H.S., Azuara-Blanco A.A.* Allolimbal transplantation in patients with limbal stem cell deficiency // *Br. J. Ophthalmol.* 1999. Vol. 83. P. 414–419.
11. *Grueterich M., Scheffer C., Tseng G.* Human Limbal Progenitor Cells Expanded on Intact Amniotic Membrane *ex vivo* // *Arch. Ophthalmol.* 2002. Vol. 120. P. 783–790.
12. *Holland E.J., DeRuyter D.N., Doughman D.J.* Langerhans cells in organ-cultured corneas // *Arch. Ophthalmol.* 1987. Vol. 105. P. 542–545.
13. *Kenyon K.R., Tseng S.C.G.* Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders // *Ophthalmology*. 1989. Vol. 96. P. 709–723.
14. *Koizumi N., Cooper L.J., Fullwood N.J. et al.* An evaluation of cultivated corneal limbal epithelial cells, using cell-suspension culture // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002. Vol. 43, № 7. P. 2114–2121.
15. *Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyaner D. et al.* Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells // *J. Biomed. Sci.* 2003. Vol. 10. P. 228–241.
16. *Pleyer U., Bertelmann E.* Differential diagnosis and therapy of graft rejection after keratoplasty // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2005. Vol. 222. № 11. P. 863–869.
17. *Polisetty N., Fatima A., Madhira S.L. et al.* Mesenchymal cells from limbal stroma of human eye // *Mol. Vis.* 2008. Vol. 14. P. 431–442.
18. *Pricola K.L., Haleem-Smith H., Song Y.* Interleukin-6 supports the bone marrow-derived mesenchymal stem cell stemness of ERK1/2-dependent mechanism // *J. of Cellular Biochemistry*. 2009. Vol. 108. P. 577–588.
19. *Starzl T.E.* Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS*. 2004. Vol. 101, № 2. P. 14607–14614.
20. *Zito-Abbad E., Borderie V.M., Baudrimont M. et al.* Corneal epithelial cultures generated from organ-cultured limbal tissue: factors influencing epithelial cell growth // *Curr. Eye Res.* 2006. May. Vol. 31, № 5. P. 391–399.

## БАЛАНС ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК ПАМЯТИ КАК ОСНОВА ВЫРАБОТКИ УСТОЙЧИВОЙ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПЕРЕСАДКЕ ОРГАНОВ (АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ НА ПРИМЕРЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ)

*Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Никольская А.О., Крашенинников М.Е., Иванов И.М.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В статье представлен анализ механизмов и способов выработки иммунной толерантности в организме при воздействии антигенных нагрузок различной природы.

Показано, что состояние устойчивой толерантности достигается путем воссоздания баланса взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток во врожденной и адаптивной иммунной системе. Однако из-за высокого риска отторжения трансплантата при разных способах выработки толерантности возникает необходимость разработки надежных диагностических и прогностических методов контроля уровня и степени индивидуальной устойчивости толерантности.

*Ключевые слова: острое и хроническое отторжение, иммунная толерантность, аллотрансплантация.*

## THE BALANCE OF EFFECTORY AND REGULATORY MEMORY CELL INTERACTIONS AS A BASE FOR PRODUCING OF STEADY IMMUNE TOLERANCE STATE AFTER ORGAN TRANSPLANTATION (ANALYSIS OF PROBLEM AT THE LIVER TRANSPLANTATION EXAMPLE)

*Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O., Krashennnikov M.E., Ivanov I.M.*

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

In this article the main mechanisms and methods of immune tolerance producing under influence of different antigenic loads in organism were considered.

It was shown that the state of steady tolerance was produced by making the balance of effector and regulatory cell interactions into innate and adaptive immunities. But because of a high risk of transplant rejection at different methods of tolerance producing it is necessary to work out safe diagnostic and prognostic methods for controlling of an individual level and power tolerance stability.

*Key words: acute and chronic rejection, immune tolerance, allotransplantation.*

*Статья поступила в редакцию 05.03.12 г.*

*Контакты: Великий Дмитрий Алексеевич, к. м. н., научн. сотр. лаб. биотехнологии стволовых клеток.*

*Тел. 499 190 45 31, e-mail: dim\_vel@mail.ru.*

## ВВЕДЕНИЕ

Стратегия иммунологической защиты трансплантата при выработке устойчивой толерантности опирается на современные представления о механизмах селективности выбора организмом амплитуды и мощности реакции на антиген, являющихся основой иммунной регуляции. Селективность иммунных реакций обеспечивается включением значительного количества сетей распознавания антигена во врожденной и адаптивной подсистемах иммунитета. Взаимодействие врожденных и адаптивных реакций определяет судьбу каждого антигена путем формирования и сохранения в организме основных параметров ответа на него в виде определенного стереотипа, основу которого составляют взаимодействия многочисленных эффекторных и регуляторных клонов лимфоцитов, в том числе лимфоцитов иммунологической памяти.

Пересадка органа характеризуется привнесением в организм значительного количества так называемых аллогенных антигенов, способных при недостаточной иммуносупрессии вызывать развитие острого или хронического отторжения – эффекторного ответа иммунной системы реципиента – и приводить к образованию соответствующих клонов клеток памяти. Иногда возможна предрасполагающая сенсibilизация организма аллоантигенами, и тогда эффекторные клетки памяти уже имеются, и они способны организовать сверхострое отторжение органа. В течение жизни реципиента после пересадки, даже в том случае, когда в результате адекватной иммуносупрессии клетки памяти к аллоантигенам не образовались, нагрузка организма чужеродными (ксеногенными) белками (вирусы, бактерии, грибы или просто всасываемые в кишечнике пищевые белки) может в результате эффекторной реакции на них приводить к образованию лимфоцитарных клонов, способных перекрестно распознавать в том числе и клетки трансплантата [25, 28], вызывая реакцию острого либо, после образования клеток памяти, хронического отторжения. Все эти процессы весьма вероятны и практически всегда реализуются в посттрансплантационном периоде. Однако оказалось, что при отмене иммуносупрессивных препаратов, на достаточно поздних сроках после трансплантации, орган отторгается не у всех и значительный процент пациентов, например с пересадкой печени, может продолжать жить без иммуносупрессии (до 20%). На свойстве организма самостоятельно предотвращать острое и хроническое отторжение аллогенного органа, используя те же самые наборы клонов клеток иммунологической памяти в условиях постоянной антигенной нагрузки, исходящей из самого трансплантата и сопутствующих экологических факторов, основана стратегия выработки иммунологической защиты трансплантата.

## 1. Практические результаты выработки устойчивой иммунной толерантности к трансплантату печени в клинике

Выработкой устойчивой толерантности по разработанному протоколу (протокол основан на постепенном снижении доз иммуносупрессивных препаратов и последующем полном отказе от их применения) давно и серьезно занимаются два трансплантационных центра: Центр, возглавляемый Т. Старзлом, в Питтсбурге (США), и Университет в Киото (Япония). Совместно у них под наблюдением находится порядка 150 больных, из которых более 100 реципиентов – дети со спонтанной толерантностью к трансплантату печени и максимальным сроком жизни более 30 лет.

По результатам трансплантационного центра в Питтсбурге из группы пациентов, оперированных в период с 1966-го по 1981 год ( $n = 210$ ), более 25 лет прожили 35 больных, из которых практически у половины (16 пациентов) возникла спонтанная толерантность [39]. Центр в Киото располагает опытом наблюдения за 87 пациентами с толерантностью к трансплантату печени, из которых 54 перед началом выработки толерантности находились на протокольном приеме иммуносупрессивных препаратов, а у 33 иммуносупрессия была отменена в результате развития инфекционных осложнений [15].

По результатам этих наблюдений было констатировано, что процент реципиентов, способных выйти на толерантность, среди детей достигает порядка 40% [29, 43], тогда как процент выхода на толерантность у взрослых реципиентов, отобранных по жестким критериям (отсутствие аутоиммунных заболеваний у реципиента, стабильный без осложнений посттрансплантационный период в течение длительного срока (до нескольких лет) и т. п.), составляет примерно 20% [10, 22]. В других центрах имеются единичные наблюдения спонтанной толерантности у реципиентов, которая диагностировалась либо при отмене иммуносупрессии по показаниям, либо при несоблюдении режима иммуносупрессии самим больным. Всего в мире на сегодняшний день живет более 200 реципиентов печени без применения иммуносупрессии [31]. При неудаче выведения больного на устойчивую толерантность к трансплантату, по данным вышеуказанных центров, практически всегда удается сохранить трансплантат, вернув больного на медикаментозную иммуносупрессию [39].

Ниже приводим описание конкретного примера успешного выведения реципиента на устойчивую толерантность после трансплантации аллогенной печени, выполненной в трансплантационном центре г. Питтсбурга после гепатэктомии по поводу опухоли печени (гемангиоэндотелиома). Перед реваскуляризацией трансплантата больная получила анти-

тимоцитарный глобулин (ATG, или thymoglobulin) в дозе 5 мг/кг. Далее больная была переведена на ежедневную терапию Tacrolimus (TAC) по протоколу. На 100-е сутки после трансплантации ежедневную дозу TAC стали применять через день, а с 10-го месяца перешли на применение TAC 1 раз в неделю. Через 22 месяца после пересадки у больной была отменена медикаментозная иммуносупрессия, и без иммуносупрессии больная живет уже более 11 лет. Билирубин сыворотки крови и другие показатели функции паренхиматозных клеток печени в течение всего срока наблюдения оставались в пределах нормы. Значение печеночных ферментов в крови (SGOT – сывороточная глутамино-щавелевоуксусная трансминаза; GGTP – гамма-глутамил-транспептидаза) были устойчивы, но колебались в верхнем диапазоне нормальных значений или даже немного превышали его, начиная с 6-го месяца, когда путем биопсии трансплантата был диагностирован криз отторжения, потребовавший применения метилпреднизолона в дозе 1 г (стероидная болюсная терапия). В последующих биоптатах, полученных через 12 и 22 месяца после трансплантации, кризы отторжения (клеточная инфильтрация) не диагностировались, и иммуносупрессивная терапия была отменена [39].

Клинические наблюдения, таким образом, подтверждают возможность выработки иммунной толерантности в организме к пересаженной печени, и одновременно они позволили сформулировать ряд общебиологических закономерностей, сопутствующих ее выработке:

- изменение анатомических условий регуляции гомеостаза в пересаженной печени (в том числе и иммунного), вызванных денервацией органа, изменением нормальной циркуляции лимфоидных клеток (в связи с иссечением анатомических путей лимфооттока от органа) и т. п., не служит принципиальным препятствием для развития спонтанной иммунной толерантности и длительного сохранения параметров структуры и функции органа на уровне, близком к нормальному;
- иммунная толерантность к аллоантигенам ткани печени может сохраняться длительно и стабильно, без участия центральных (тимусных) механизмов селекции наивных лимфоцитов реципиента, специфичных по аллоантигенам;
- фоновые и пиковые антигенные нагрузки, способные вызвать процессы воспаления в печени, могут эффективно контролироваться (супрессироваться) регуляторными клетками памяти реципиента, специфичными по аллоантигенам донорской печени (возможно также и другими, не до конца пока понятыми механизмами иммунной регуляции);

- медикаментозная иммуносупрессия, обязательная для лечения пациента на ранних сроках после пересадки органа, не является принципиально необходимой на более поздних сроках после пересадки печени, по крайней мере, для значительной части пациентов; однако для отбора больных на отмену медикаментозной иммуносупрессии отсутствуют четкие прогностические критерии.

Очевидно также, что выбор организмом типа иммунологической реакции (отторжение или толерантность) определяется конкретной ситуацией в конкретный момент, а длительное сохранение выбора определяется механизмами иммунологической памяти. Эти механизмы вполне можно использовать в клинической практике для выработки толерантности, и такая стратегия получила название *window of opportunity for immune engagement (WOFIE)*, что означает «использование благоприятного периода для иммунокорректирующего вмешательства» [22].

Опора на «пожизненный костыль» иммуносупрессии как общепринятая практика регуляции аллоиммунитета, по мнению Starzl, Lakkis (2006), не единственная возможность избежать отторжения пересаженного органа для всех реципиентов, так как возможности системы гомеостатической регуляции в организме, выработанные в филогенезе и онтогенезе, способны обеспечивать иммунный баланс без приема иммуносупрессоров, подобно тому как это происходит каждодневно в организме большинства людей [39].

Однако возможно ли на практике обеспечить высокую степень надежности и устойчивости спонтанной толерантности при пересадке печени, должно показать время. На настоящий момент заложено до десятка программ и в США, и в Европе, по которым толерантность при пересадке печени создается и исследуется под повышенным клиническим контролем, способным предотвратить возможные осложнения [22].

## **2. О механизмах и способах выработки состояния иммунной толерантности в организме при воздействии антигенных нагрузок различной природы**

### **2.1. Воздействие аутоантигенов апоптотической гибели клеток (аутоантигенные белки)**

В организме в процессе жизнедеятельности происходит постоянное обновление клеток различных тканей. В окончившей свой срок жизни клетке, а также при развитии ее дистрофии вырабатывается состояние апоптоза, которое приводит к синтезу и презентации на поверхности этих клеток соответствующих апоптозных белков. При распознавании их незрелыми дендритными клетками и при последующем фагоцитозе апоптозных клеток обычно вырабатывается

состояние толерантности к содержащимся в апоптотных структурах антигенам, так как дендритные клетки презентуют эту информацию соответствующим наивным Т-лимфоцитам, которые превращаются в регуляторные Т-клетки (Трег), ответственные за толерантность. Врожденная иммунная система, к которой относятся и макрофаги, и дендритные клетки, при такой ситуации в отсутствие некроза и вирулентных ксеноантигенов не выделяет соответствующих провоспалительных сигналов, давая таким образом добро на реакцию толерантности и поддержание необходимого количества Т-регуляторных клеток иммунологической памяти [26, 50].

Эффекторные реакции лимфоцитов адаптивной иммунной системы, которые при воспалении заканчиваются клеточным апоптозом, также могут служить сигналом к активации регуляторных клеток, способствующих завершению эффекторной реакции и переходу к этапу регенерации с восстановлением состояния толерантности (спокойного состояния). Окончательный спектр сигналов, возникший на регенерационное ремоделирование обновляющейся ткани, будет определять выраженность восстановительных процессов в ткани и процессов ее фиброобразования. Апоптоз, по-видимому, способствует восстановительной регенерации, некроз, как известно, обычно ведет к развитию соединительной ткани, то есть к заместительной регенерации [12, 23, 24, 41, 44, 51].

## 2.2. Воздействия аутоантигенов некротической гибели клеток и ксенопатогенов среды обитания, контролируемых врожденной системой иммунитета

Врожденная система иммунитета в процессе эволюции выработала способность неспецифически реагировать на два основных фактора, поставляющих антигены – разрушение собственных клеток путем некроза и появление особого типа молекулярных структур вирулентных ксенопатогенов: флагелин жгутиковых, ДНК и РНК вирусов, липополисахариды (ЛПС), а также липопротеины бактерий, вирусов, грибов и т. п. Появление в организме этих факторов распознается рецепторами врожденной системы антигенпрезентирующих клеток (АПК), а также рецепторами специализированных клеток, контактирующих с внешней средой (кератиноциты кожи, эпителий дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта). Распознавание рецепторами этих факторов приводит к активации сигнальных метаболических путей в тех же специализированных клетках и синтезу в них соответствующих провоспалительных цитокинов.

На рисунке для примера представлена схема активации рецепторного аппарата кератиноцитов кожи – важнейшей системы защиты организма от проникновения в него ксенопатогенов.

Из рисунка видно, что Толл-подобные рецепторы (TLR) врожденной системы присутствуют

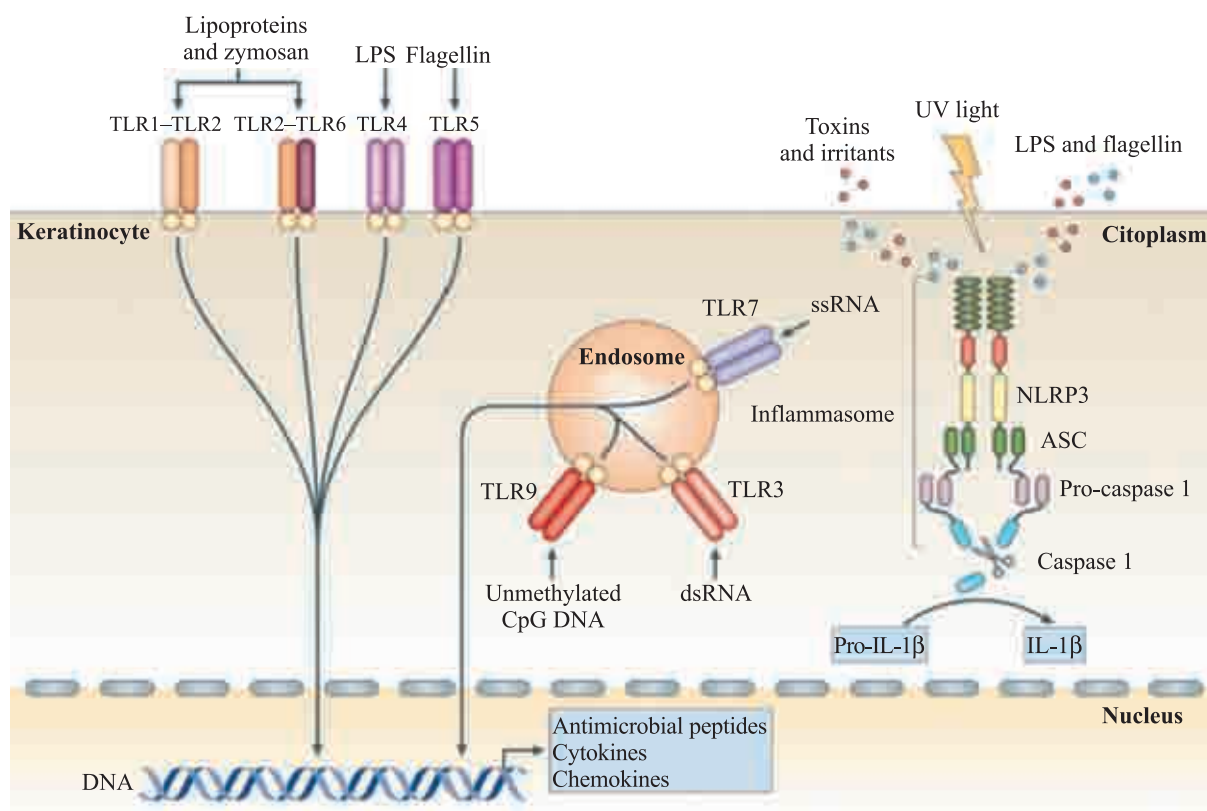


Рис. Схема рецепторного аппарата и сигнальных метаболических путей, активирующихся в кератиноците при воздействии ксенопатогенов [30]

на наружной поверхности кератиноцитов и на поверхности ее эндосомальных компартментов. Распознавание этими TLR патогенов – биополимеров микробного, вирусного и паразитарного происхождения (ЛПС, флагелин и т. п.), а также токсинов активирует в клетке сигнальные метаболические пути, которые формируют запуск врожденных и адаптивных иммунных ответов с участием антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. Выработке провоспалительных цитокинов в клетке способствует также экспрессия генов семейства ядерноподобных рецепторов NLR. Образующиеся NLRP3 белки в составе мультимерного комплекса, так же как TLR, выявляют молекулярные системы микробного происхождения в цитоплазме, что активирует ферменты – инфламасому и прокаспазу-1 с образованием каспазы-1, которая превращает проинтерлейкин-1 $\beta$  (про-ИЛ-1 $\beta$ ) в биологически активный интерлейкин-1 $\beta$  [30].

При распознавании ксенопатогена, а тем более, если оно усилено повреждением и некрозом клеток, начинают работать эффекторный механизмы. Часть этих механизмов, в частности выработка провоспалительных цитокинов, приводит к созреванию дендритных клеток, которые при поступлении в ближайший лимфоузел начинают интенсивно формировать эффекторный ответ адаптивной системы, презентировав антигены – пептиды биополимеров патогена в комплексе с молекулой HLA T-рецепторам наивных CD4 и CD8 T-лимфоцитов в соответствующих T-зонах селезенки и лимфоузлов [48]. В результате иммунной реакции происходит пролиферация лимфоцитов, их созревание и поступление через кровеносную систему в ткань (хоуминг), подвергшуюся инфицированию, с развитием на месте специфического эффекторного ответа на патоген. Реакция заканчивается гибелью патогена и образованием соответствующих лимфоцитов памяти, часть из которых длительно в течение примерно полугодия патрулируют соответствующие ткани (так называемые эффекторные клетки резидентной памяти). Другая часть лимфоцитов (лимфоциты центральной памяти) остается в лимфоузле в соответствующей «нише», и может жить там неопределенно долго, давая при повторной антигенной стимуляции начало новому пулу резидентных лимфоцитов памяти [42]. При вторичном ответе, допустим, на проникновение вируса гриппа, резидентные T-лимфоциты памяти и долгоживущие тканевые плазматические клетки слизистой, организуя быструю эффекторную реакцию в ткани подслизистой оболочки, выбивают зараженные клетки эпителия слизистой апоптозом, поэтому никакой клинической реакции врожденной системы на месте входных ворот (насморк, кашель и пр.) не наступает, болезнь не диагностируется. Примерно

такая же реакция происходит на поздних сроках после трансплантации органа при спровоцированном вирусом (или другим патогеном) хроническом отторжении, когда клоны лимфоцитов, образовавшиеся как реакция на вирус, при перекрестном распознавании соответствующих антигенов на молекулах HLA I клеток пересаженного органа образуют резидентные клетки памяти, которые распознают клетки аллогенной печени как зараженные вирусом и уничтожают их [32]. При пункционной биопсии печени в таких случаях обнаруживаются в пределах портальной триады и эпителия желчных протоков не только зрелые T-лимфоциты и плазматиты, но и бластные формы, которые при делении могут образовывать эффекторные клетки резидентной памяти [3]. С другой стороны в процессе эволюции ряд микроорганизмов – такие как бактерии комменсалы кишечника, условно патогенные вирусы типа вируса Эпштейна–Барр и т. п. – обеспечили свое выживание, используя возможности системы толерантности организма, вплоть до привлечения клеток регуляторной памяти [16].

Для того чтобы оптимизировать отношения со средой обитания, непрерывно поставляющей антигены, в организме существует мощная система регуляции амплитуды и силы эффекторного ответа, участники которой также способны образовывать клетки памяти. Ключевыми клетками этой системы являются так называемые T-регуляторные лимфоциты (Трег), которые могут регулировать в том числе и количество и активность клеток эффекторной памяти [17, 35]. По тем же принципам они селективно блокируют избыточные ответы либо даже запрещают их. Баланс эффекторной и регуляторной систем – основа нормального функционирования организма и сохранения его иммунного гомеостаза. Организм таким образом индивидуально в процессе жизни выбирает себе «друзей» и «врагов», формируя соответствующие «библиотеки» иммунной памяти, что предопределяет успешность его существования в соответствующей экологической среде.

### **2.3. Воздействие аллоантигенов трансплантированных органов, контролируемых адаптивной системой иммунитета.**

Для оптимизации условий выработки толерантности к аллоантигенам требуется понимание роли всех патогенетических факторов, участвующих в отторжении аллогенных органов.

#### **2.3.1. Принципы распознавания аллоантигенов**

Рецепторы распознавания во врожденной системе иммунитета взаимодействуют с конкретным набором молекул биополимеров в структурах патогенов. В адаптивной системе рецепторы распознают белки. Принцип работы этих рецепторов на B-лимфоцитах



не отличается от принципа распознавания антигенных детерминант на молекулах белка антителами, синтезируемыми плазматическими клетками. Практическое использование моноклональных антител показало огромные возможности такого распознавания, так как моноклональные антитела можно вырабатывать практически к любому белку за счет рекомбинации генов легких цепей иммуноглобулинов при образовании В-лимфоцитов в костном мозге. При делении взрослых форм В-клеток специфичность антител сохраняется, что позволяет получать их в большом количестве. Очень сложны и не до конца понятны механизмы регуляции антителообразования к собственным белкам организма, однако считается, что помимо изначальной селекции антител в костном мозге основную роль в этом процессе играют CD4 Т-лимфоциты хелперы [1].

Принципы работы Т-рецепторов на Т-лимфоцитах близки к таковым у В-лимфоцитов, причем рекомбинация генов при образовании Т-клеток также создает практически неограниченное количество вариантов их распознающей части. Однако в отличие от рецепторов В-лимфоцитов Т-рецепторы распознают только молекулы HLA в комплексе с презентуемым антигенным пептидом [14]. Количество таких пептидов, которые могут распознаваться молекулами HLA в антигенпрезентирующих клетках (АПК) и презентироваться ими Т-лимфоцитам, на порядки меньше разнообразия самих Т-рецепторов. Поэтому возникает ситуация, когда одна и та же молекула HLA в комплексе с пептидом на поверхности АПК (рецептор АПК), распознает (активирует) значительное количество разных Т-лимфоцитарных клонов. Эти клоны различаются степенью сродства к рецептору АПК, что определяется как аффинность. Только в учебниках один рецептор Т-лимфоцитов распознает один рецептор на антигенпрезентирующей клетке. В реальности существуют поля рецепторов на лимфоците и антигенпрезентирующей клетке, которые составляют тысячи, а иногда и десятки тысяч молекул, образующих между собой контакты, причем более выраженные контакты создают рецепторы с высокой аффинностью [34, 36]. Чем выше активность лимфоцитов и степень зрелости дендритных клеток, тем обширнее рецепторные поля, тем выше вероятность, что сработают и менее аффинные лимфоциты (регуляция амплитуды и мощности иммунного ответа). Активность участников иммунного процесса определяется также микроокружением, в основном спектром провоспалительных цитокинов, которые поставляют клетки врожденной иммунной системы. Цитокиновое окружение также регулируется Т-лимфоцитами хелперами, имеющими поверхностные маркеры CD4.

Селекция, которая осуществляется тимусом, отбирает Т-лимфоциты по двум параметрам: по

способности распознать рецептор HLA (положительная селекция, определяющая профессиональную пригодность клеток) и на следующем этапе по способности не распознавать презентированные на антигенпрезентирующих клетках пептиды из собственных белков организма (отрицательная селекция, выбивающая лимфоциты, способные вызвать аутоиммунное повреждение). Низкоаффинные к собственным антигенам Т-лимфоциты поступают в кровотоки и носят название наивных лимфоцитов. Они образуют репертуар Т-лимфоцитов данного конкретного человека. Следовательно, репертуар Т-лимфоцитов полностью зависит от присутствующих данному человеку комплексов молекулы HLA с антигенным пептидом (рестрикция по HLA) [11]. Данный механизм носит название центральной (тимусной) толерантности.

### 2.3.2. Причины развития острого отторжения аллогенных органов. Возможности выработки толерантности

#### *Активация прямого метаболического пути.*

Разные люди обладают различающимся набором генов главного комплекса гистосовместимости (МНС), и поэтому их молекулы HLA на АПК имеют различную форму распознающей части, и соответственно, различные антигенные пептиды презентуются Т-клеточному рецептору.

Только у людей с аналогичными генами МНС, определяющими синтез соответствующих молекул белков HLA, репертуар аутоантигенных белков, из которых путем процессинга в АПК образуется репертуар презентуемых на молекулах HLA аутоантигенных пептидов, совпадает. Структурно и функционально белки у всех людей внутри вида практически одинаковы (об исключениях см. ниже), но аутоантигенные свойства белков и получаемых из них пептидов, зависящих от набора генов МНС, разные. Это положение иллюстрирует известная ситуация с «лимфоцитами-пассажирами», при которой дендритные клетки донора вместе с пересаживаемым органом попадают в организм реципиента и мигрируют в лимфатические узлы хозяина. Там путем процессинга белков реципиента дендритные клетки образуют аллоантигены, привычно используя аналогичные белки, которые являются аутоантигенными для донора. По образуемым аллоантигенам (по крайней мере, по значительной их части) тимусной селекции в организме реципиента не происходит, и поэтому значительная часть циркулирующих наивных Т-лимфоцитов реципиента (до 10%) оказывается высокоаффинной к комплексу HLA донора плюс аллогенный пептид на АПК донора. Такой путь активации иммунного ответа приводит к острому отторжению органа, и его принято называть прямым метаболическим путем.

Через несколько месяцев при адекватной иммуносупрессии дендритные клетки донора исчезают из организма реципиента из-за окончания срока их жизни, и наивным лимфоцитам реципиента, способным распознать молекулы HLA на донорских АПК, некому представить аллоантигены – прямой метаболический путь перестает функционировать. Это означает, что клетки аллогенного донорского органа со временем становятся источником в основном не алло-, а только аутоантигенов для дендритных клеток реципиента, у которых существует рестрикция по HLA (центральная толерантность). Пересаженный орган по основной массе антигенов перестает быть «чужим» и становится полноценно ауто толерантным.

Из практики пересадки печени у детей следует, что суммарная вероятность острого отторжения трансплантата печени достигает 50,6% в течение года и 56,1% в течение двух лет [9].

У взрослых средняя вероятность эпизодов острого отторжения (в условиях стандартной иммуносупрессии) также оценивается в этих сроках приблизительно в 50% [10, 20], причем основная часть эпизодов острого отторжения у них, так же как у детей, происходит в течение первых 3 месяцев.

#### *Факторы, провоцирующие развитие острого отторжения*

Клинический опыт показывает, однако, что вышеприведенные цифры вероятности возникновения эпизодов отторжения преимущественно на ранних сроках после трансплантации справедливы лишь при условии, что в организме реципиента не осталось соответствующих резидентных лимфоцитов памяти, которые способны мигрировать в ткань донорского органа и использовать в качестве АПК уже не дендритные клетки или другие лейкоциты донора, которые элиминированы, а факультативные АПК ткани донорского органа (обычно это эндотелий сосудов и эпителий желчных протоков), обновление которых идет за счет стволовых/прогениторных клеток донорского органа [1, 7, 41, 44].

Кроме того, при пересадке печени собственные регионарные лимфоузлы органа утрачиваются (анатомически они расположены вне печени), и миграция дендритных клеток и других лейкоцитов донора происходит из-за нарушения лимфодренажа, ретроградно через сосудистое русло во все лимфоузлы и селезенку [8], способствуя генерализации сенсibilизации организма к аллоантигенам [47]. Сенсibilизация реципиента к аллоантигенам сопровождается созреванием и повышением активности дендритных клеток из ткани трансплантационной печени, особенно на ранних сроках после операции. Этому способствует также выброс провоспалительных цитокинов, вызванный серьезной

хирургической травмой, ишемией и реперфузионным повреждением трансплантата, что при отсутствии иммуносупрессии приводит к неминуемому острому отторжению. Между тем, известно, что у грызунов трансплантированная печень не отторгается, и это связывают с тем, что у них, как и у людей, дендриты в печени находятся преимущественно в незрелом состоянии, но при выходе из печени они в отличие от людей по каким-то причинам не созревают и не участвуют в развитии иммунного ответа в остром периоде, способствуя возникновению у грызунов толерантности к печеночным аллоантигенам. Введение животным в эксперименте дендритных клеток из печени, у которых ингибировано созревание (толерогенные дендритные клетки), обеспечивает возможность приживания у них не только печени, но и других органов от того же донора, например сердца [45]. Аналогичные эффекты наступают при введении толерогенных дендритных клеток, полученных по определенной технологии из предшественников клеток костного мозга донора [27]. В клинике подобные технологии, как известно, применялись до появления современной иммуносупрессивной терапии, но в связи с их слабой технологичностью (введение просто мононуклеарных клеток крови донора) и слабой предсказуемостью результата в острый период эти технологии постепенно ушли в историю [39]. Тем не менее в Питтсбурге в прошлом году группа исследователей продолжила испытания эффекта толерогенных дендритов на приматах в острый период [45]. В настоящее время практическое применение толерогенных дендритных клеток в остром (раннем) посттрансплантационном периоде остается ограниченным из-за недостаточной надежности метода в сравнении с методами современной медикаментозной иммуносупрессии. Наоборот, в позднем периоде (через год или несколько лет) применение толерогенных клеточных технологий может способствовать решению многих проблем, связанных с выработкой устойчивой толерантности. В первую очередь терапия толерогенными дендритными клетками донора может оказаться полезной при пересадке печени от живого донора, поскольку отсутствует проблема длительного хранения дендритных клеток для применения их в нужный момент.

Дискуссионной остается проблема влияния ранних иммунологических осложнений, возникших в течение первых 3–6 месяцев после трансплантации, на развитие толерантности в отдаленном периоде [3]. К таким осложнениям относят инфекцию, онкологические заболевания, в частности лимфопролиферативные процессы разной степени тяжести, и острое отторжение. При пересадке печени эти осложнения являются основной причиной смертности или потери трансплантата [9]. Инфек-

ция и лимфопролиферативные заболевания служат основной причиной отмены медикаментозной иммуносупрессии, однако примечательно, что именно вынужденная отмена иммуносупрессии при развитии тяжелых инфекций привела к пониманию отсутствия необходимости осуществления постоянной иммуносупрессии. Так, в работе Питтсбургской группы, вышедшей в 1994 году [19], приводятся данные по 31 пациенту с тяжелыми инфекционными осложнениями, возникшими в среднем через 140 дней после трансплантации печени и потребовавшими отмены иммуносупрессии. Тринадцать из этих пациентов умерли от осложнений, связанных с инфекцией; оставшиеся восемнадцать длительно (в течение нескольких недель) жили без иммуносупрессии, и только у двоих отмечались признаки хронического отторжения. Все реципиенты были возвращены на иммуносупрессию по мере нормализации состояния. Результаты этих наблюдений послужили основанием для прецизионного изучения возможности выведения на толерантность пациентов с пересаженной печенью. Итоги проведенного исследования представлены в работе Mazariegos et al. (1997), из которой следует, что перенесенная инфекция не является противопоказанием для выведения больных на толерантность [21].

Еще более важным нам представляется получение ответа на вопрос о возможности формирования состояния толерантности у больных, перенесших острые ранние или поздние кризы отторжения, которые ведут к образованию клеток памяти к аллоантигенам. Для пересадки почки показано, что при трансплантации органа от живого донора частота развития хронического отторжения составляет 0,8% среди реципиентов без эпизодов отторжения и 20 и 43% для тех, кто перенес острое отторжение в сроках до и после 60 дней трансплантации органа соответственно. При трансплантации трупной донорской почки частота развития хронического отторжения в аналогичных группах составляла 0, 36, и 63% соответственно [49]. Приведенные цифры свидетельствуют о длительной сохранности образовавшихся клеток иммунологической памяти при трансплантации, несмотря на проводимую иммуносупрессию. В то же время приведенный выше пример выведения на толерантность пациентки с пересаженной печенью (см. раздел 1 настоящей статьи) показывает, что, несмотря на случившийся эпизод острого отторжения, у нее выработалось состояние устойчивой толерантности, и этот факт свидетельствует о возможности регуляции функции эффекторных клеток памяти, по крайней мере, в случае пересадки печени. Сохранность эффекторных клеток иммунологической памяти после острого периода является одним из критических рисков при проведении процедур выведения на толерантность.

Из вышеизложенного следует, что технология выведения больных на толерантность путем постепенной отмены иммуносупрессии нуждается в методах контроля и нейтрализации возможного негативного эффекта ее на пациента.

### 2.3.3. Причины хронического отторжения аллогенных органов. Возможности выработки толерантности

*Активизация непрямого метаболического пути как основной механизм развития хронического отторжения*

Вышеуказанное утверждение, что белки тканей у людей внутри вида практически не различаются, имеет ряд исключений. Генетические различия выражаются цифрами порядка 0,1% всего генетического материала (без учета ситуации с различиями по полу). Это могут быть единичные замены аминокислот в схожих белках, замена отдельных фрагментов первичной структуры белков или даже отсутствие белка целиком в результате делеции гена. Примерами могут служить отрицательный резус-фактор или нулевая группа крови. Если такой белок донора, который отличается от белка реципиента или которого у реципиента нет, презентуется молекулами HLA на АПК реципиента в результате его процессинга этими клетками (приобретение аутоантигенных свойств), а рестрикции в тимусе соответствующих клонов Т-лимфоцитов по данному антигену нет, то у реципиента начинается развитие эффекторной реакции, приводящей к хроническому отторжению. Фактически возникает ситуация, схожая с аутоиммунным заболеванием. Для пересаженной печени эту ситуацию хорошо иллюстрирует развивающийся *de novo* так называемый аутоиммунный гепатит, который фактически представляет собой вариант хронического отторжения, но клинически он не отличается от рецидива аутоиммунного гепатита, в случаях, когда причиной пересадки является аутоиммунное заболевание печени. Остальные варианты хронического отторжения, такие как дуктопеническое отторжение, центральный перевенулит, идеопатический гепатит и т. п., которые классифицируются по клинической картине, и в частности по результату пункционной биопсии ткани печени, отличаются от приведенного примера только специфичностью аллоантигена. Гены, которые контролируют синтез таких белков, принято называть слабыми (малыми) генами гистосовместимости. В основном игра вероятностей действительно приводит к слабому иммунологическому ответу на такие варианты белков у донора и реципиента, однако пример групп крови и резус-фактора свидетельствует, что так дело обстоит не всегда. Известны случаи острого отторжения у реципиентов, получивших орган от неоднойцевой брата или сестры,

которые получили от родителей одинаковые гены главного комплекса гистосовместимости. Практика показывает, что белками с антигенными свойствами, способными вызвать хроническое отторжение, часто оказываются сами молекулы HLA, которые различаются у донора и реципиента и количества которых достаточно, чтобы организовать иммунный ответ. Антигенная роль молекул HLA и образование к ним антител часто вызывает путаницу в понимании сути прямого и непрямого метаболических путей. Слабую изученность ответов по непрямому метаболическому пути хорошо иллюстрирует ситуация с переливанием крови, при котором обычно не проводится подбор пар по HLA. Известны случаи, когда пересадка органа выполнялась по жизненным показаниям, несмотря на несовпадение групп крови у донора и реципиента, но при этом всегда выполнялась под защитой иммуносупрессии [46].

Необходимость предотвращения развития непрямого метаболического пути презентации антигена определяется тем, что этот путь в отличие от прямого метаболического пути, который активируется временно в первые месяцы после трансплантации, присутствует постоянно, в течение всей жизни трансплантата, и этот факт ранее служил прямым показанием к пожизненной иммуносупрессии.

#### *Факторы, провоцирующие развитие хронического отторжения*

Хроническое отторжение имеет свою специфику, которая состоит в том, что процесс отторжения носит вероятностный характер и по механизмам очень близок к аутоиммунным нарушениям. Чаще всего фактором, провоцирующим его возникновение, служит инфекция, но может стать и токсин, вызывающий гибель клеток (для печени прием алкоголя), которые способствуют продукции соответствующего спектра провоспалительных цитокинов и появлению на факультативных АПК (эндотелии сосудов и эпителии желчных протоков трансплантата) молекул HLA II класса, отсутствующих на этих клетках в спокойном состоянии. Появление молекул HLA II способно запустить созревание и пролиферацию эффекторных клеток памяти с маркерами CD4 (реакция свидетеля), которые затем, в свою очередь, активируют эффекторные резидентные клетки-киллеры с маркерами CD8. Для печени нехарактерен гуморальный повреждающий ответ, однако активация В-лимфоцитов при этом также происходит: в крови появляются антитела к аллоантигенам, чаще всего к молекулам HLA донорских клеток. Однако аллоантигенами могут быть любые белки, которые различаются по структуре у донора и реципиента, в частности, для печени такими белками могут быть коллаген I, II и V типов, для сердца – миозин и виментин, для легкого – тубулин,

для почек – белок рецептора к ангиотензину и коллаген IV и VI типов [37]. Следует иметь в виду, что перечисленные белки, идентифицированные с помощью доступных моноклональных антител, не отражают всего спектра циркулирующих антигенных белков, который может сопровождать хроническое отторжение. Анализируя природу хронического отторжения, следует также различать отторжение и аутоиммунные реакции в донорской печени. Последние являются продолжением аутоиммунного заболевания, ставшего причиной пересадки печени, и характеризуются образованием аутоантител на те же аутоантигены, но только получаемые из белков клеток донорского органа. Активация аутоиммунитета чаще всего определяется особенностями нарушения регуляции иммунитета у данного пациента и связана, в частности, с генетической предрасположенностью, которая наиболее часто встречается у пациентов с генами гистосовместимости DR4 [38]. Отторжение – это все же иммунная реакция на донорские аллоантигены, то есть пептиды, презентируемые на молекулах HLA дендритных клеток реципиента, которые отличаются от репертуара аутоантигенов реципиента и по которым отсутствует в организме центральная толерантность.

Анализируя механизмы хронического отторжения, мы исходим из того, что в отдаленные сроки после трансплантации донорских лимфоидных клеток в организме реципиента нет и их место в инициации отторжения занимают эффекторные клетки памяти реципиента. Между тем микрохимеризм, то есть сохранение гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток донора в «нишах» реципиента, по нашему мнению, может играть значительную роль в пролонгировании жизни трансплантата путем снижения вероятности развития отторжения за счет возникновения толерантности [2]. Тестирование уровня микрохимеризма может служить и поэтому должно стать одним из прогностических тестов выработки устойчивой толерантности [40].

Для оптимизации тактики защиты трансплантата при хроническом отторжении важно иметь четкое представление о роли инфекции (ксенобелков) в механизмах инициации хронического отторжения. Дело в том, что антигенный пептид распознается с двух сторон: с одной стороны – молекулой HLA, а с другой стороны – рецептором Т-лимфоцита. Такой способ распознавания с двух сторон уникален для организма. Ксеноантигенный пептид распознается молекулой HLA реципиентской дендритной клетки при его процессинге и презентуется в лимфоузле наивным Т-клеткам, Т-рецептор которых способен распознать и пептиды вируса или бактерии, и донорский аллопептид на молекулах HLA I во всех клетках пересаженного органа. Таким образом, наивные Т-клетки, восприимчивые к аллоантигенам на

молекулах HLA I клеток донорского органа, созревают в лимфоузлах на пептидах вируса, презентированных на HLA-молекулах дендритных клеток, и поэтому дают эффекторную реакцию с последующим образованием клеток памяти как к аллоантигену, так и к вирусу. Понятно, что для разных групп пациентов, различающихся по генам гистосовместимости, инфекции, ведущие к перекрестному распознаванию, будут разные. Между тем вышеизложенное означает, что клетки эффекторной памяти могут и будут появляться в организме в течение всей жизни пациента, и поэтому во избежание индукции ими отторжения трансплантата по непрямому метаболическому пути эти клетки должны постоянно отслеживаться и нейтрализовываться либо за счет механизмов регуляции спонтанной толерантности путем применения современных клеточных технологий, обеспечивающих накопление регуляторных клеток памяти, либо путем обоснованного и своевременного медикаментозного иммунокорригирующего вмешательства. Для аллопересадок, при которых белки донора и реципиента практически неразличимы, хроническое отторжение обычно представляет хронический вялотекущий процесс.

При пункционной биопсии трансплантированной печени обычно видно, что участки воспаления перемежаются участками ткани, не затронутыми воспалением, а также участками фиброза. Такая мозаичность гистологического рисунка связана с тем, что процесс повреждения при хроническом отторжении всегда имеет две последовательные фазы – фазу деструкции и воспаления и фазу регенерации, а исход этого процесса – восстановление структурных элементов органа (регенерация) или их склерозирование (атипичная патологическая регенерация) – определяется состоянием местных (тканевых) факторов регенерации и особенностями их иммунной регуляции у конкретного пациента. Спецификой гистологической картины хронического отторжения печени является локализация его преимущественно в области триад и по периферии дольки, где наиболее уязвимы эндотелий желчных протоков; редко воспалительный процесс протекает в области центральной вены и практически не затрагивает печеночную паренхиму. Динамика развития фиброза служит основным показателем адекватности течения посттрансплантационного восстановительного периода у пациента, вне зависимости от того, применяется или прекращена иммуносупрессия [5]. Со временем локальные эпизоды хронического отторжения (воспаления) и восстановления толерантности с исходами либо в фиброз, либо в нормальную структуру ткани печени формируют картину, позволяющую прогнозировать длительность жизни трансплантата и самого пациента [18]. Пункция дает локальную характеристику иммуно-

логического и регенерационного статуса печени, а клинические и иммунологические показатели крови позволяют судить о функции органа и сопровождающем его иммунологическом фоне. Очевидно, что чем выше уровень резистентности ткани трансплантированной печени к воспалению (характеризуется сниженным содержанием в ней эффекторных клеток памяти) и чем ниже вероятность инициации воспаления в ткани печени (характеризуется накоплением Т-регуляторных клеток памяти, регулирующих снижение амплитуды и мощности иммунного ответа), тем длительнее могут стать сроки адекватного функционирования трансплантата [6].

Иммуносупрессия не меняет последовательность и соотношение фаз воспаления и регенерации в трансплантированном органе при хроническом отторжении; ее роль состоит в снижении инициации воспаления, что, соответственно, ведет к снижению выраженности иммунозависимой регенерации паренхимы органов (печени), регулируемой толерогенными механизмами.

Снижение активности как эффекторного (воспалительного), так и толерогенного звеньев иммунитета снижает участие иммунной системы в регуляции всех иммунозависимых процессов и создает при иммуносупрессии состояние относительного иммунодефицита, которое характерно для иммунной системы людей пожилого возраста; при хроническом иммунодефиците появляется склонность к торможению процессов ассимиляции и репаративной регенерации в тканях и создаются условия для активизации процессов их склерозирования и фибрирования. Развитие этих процессов в условиях иммуносупрессии ведет к постепенной, но необратимой гибели трансплантата.

Анализ причин развития дисфункции и гибели трансплантата в условиях длительной медикаментозной иммуносупрессии, обеспечивающей создание так называемой пассивной иммунной толерантности, способствовал поиску и изучению регуляторных возможностей новых, более физиологичных способов индукции устойчивой иммунной толерантности к трансплантационным аллоантигенам. Методы основаны на создании в организме реципиента баланса взаимодействия эффекторных и регуляторных клеток, в том числе регуляторных клеток памяти с помощью современных клеточных технологий. Полагают, что клеточные технологии должны активизировать естественные системы поддержания толерантности в организме, такие как толеризирующие АПК, и в частности дендритные клетки [45], толеризирующие клетки памяти, входящие в систему Т-регуляторных клеток [17], и стволовые клетки костного мозга; не исключается также возможность использования системы тимусной центральной толерантности [13].

Возможность разработки и использования метода минимальной иммуносупрессии для выведения пациента на спонтанную толерантность определяется реальными регуляторными возможностями врожденной и адаптивной систем иммунитета у каждого пациента. Разработка системы надежных тестов для характеристики индивидуальных особенностей иммунитета и прогнозирования возможности выработки пациентом толерантности к аллоантигенам, а также к антигенным нагрузкам окружающей среды, позволит обоснованно применять медикаментозную иммунокоррекцию с целью предотвращения хронического отторжения трансплантата и продления сроков жизни как органа, так и пациента [4, 33].

Мы полагаем, что сочетанное применение толерирующих клеточных технологий и снижающейся минимальной медикаментозной иммуносупрессии – это реальный и перспективный путь достижения устойчивой толерогенной стратегии в организме при трансплантации органов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выработку антигенспецифической толерантности в организме путем восстановления баланса между эффекторными и толерирующими реакциями во врожденной и адаптивной иммунной системе следует признать современной патогенетически обоснованной стратегией предотвращения как острого, так и особенно хронического отторжения. Эта стратегия предусматривает активацию естественных механизмов выработки толерантности как путем применения толерирующих клеток (АПК, Т-регуляторных клеток, стволовых клеток костного мозга и др.), пока преимущественно в экспериментальных исследованиях, так и путем постепенного снижения доз или отмены иммуносупрессоров, реципрокно активирующих толерогенные механизмы, в клинических исследованиях. Между тем даже при пересадках печени в клинике сохраняется высокий риск отторжения трансплантатов при полной отмене иммуносупрессивной терапии. Поэтому главным препятствием на современном этапе внедрения толерогенной стратегии в клиническую практику следует считать отсутствие надежных диагностических и прогностических методов как для оценки индивидуального уровня толерантности, так и степени устойчивости этого состояния под воздействием антигенных нагрузок.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 112–120.
2. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 121–128.
3. Adeyi O., Fischer S.E., Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation // J. Clin. Pathol. 2010. Vol. 63. P. 47–74.
4. Azzi J., Sayegh M.H. Clinical Transplantation Tolerance: A myth no more, but // Am. J. Kidney. Dis. 2009. Vol. 54. P. 1005–1011.
5. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? // Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2010. Т. 77 (8). P. 519–527.
6. Codarri L., Vallotton L., Ciuffreda D. et al. Expansion and tissue infiltration of an allospecific CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>IL-7R $\alpha$ <sup>high</sup> cell population in solid organ transplant recipients // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204 (7). P. 1533–1541.
7. Dan Y.Y., Riehle K.J., Lazaro C. et al. Isolation of multipotent progenitor cells from human fetal liver capable of differentiating into liver and mesenchymal lineages // PNAS. 2006. Vol. 103 (26). P. 9912–9917.
8. Demirkiran A., Bosma B.M., Kok A. et al. Allosuppressive donor CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells detach from the graft and circulate in recipients after liver transplantation // The Journal of Immunology. 2007. Vol. 178. P. 6066–6072.
9. Feng S. Long-term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable and/or possible? // Curr. Opin. Organ. Transplant. 2008. Vol. 13 (5). P. 506–512.
10. Girlanda R., Kirk A.D. Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 2242–2251.
11. Goldrath A.W., Bevan M.I. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire // Nature. 1999. Vol. 402. P. 255–262.
12. Hoehme S., Brulport M., Bauer A. et al. Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration // PNAS. 2010. Vol. 107 (23). P. 10371–10376.
13. Kawai T., Cosimi A.B., Spitzer T.R. et al. HLA-Mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression // NEJM. 2008. Vol. 14 (358). P. 353–361.
14. Klein L., Sato A. The HLA system. First of two parts // Advances in Immunology. 2004. Vol. 343 (10). P. 702–709.
15. Koshiba T., Li Y., Takemura M. et al. Clinical, immunological, and pathological aspects of operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation // Transplant Immunology. 2007. Vol. 17 (2). P. 94–97.
16. Krams S.M., Martinez O.M. Epstein Barr virus, rapamycin, and host immune responses // Curr. Opin Organ Transplant. 2008. Vol. 13 (6). P. 563–568.
17. Li X.C., Turka L.A. An update on regulatory T-cells in transplant tolerance and rejection // Nat. Rev. Nephrol. 2010. Vol. 6. P. 577–583.

18. Magee J.C. Graft fibrosis in stable pediatric liver transplant recipients: What does it mean? // *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (3). P. 726–728.
19. Mañez R., Kusne S., Linden P. et al. Temporary withdrawal of immunosuppression for life-threatening infections after live transplantation // *Transplantation*. 1994. Vol. 57 (1). P. 149–151.
20. Martinez O.M., Rosen H.R. Basic concepts in transplant immunology // *Liver Transplantation*. 2005. Vol. 11 (4). P. 370–381.
21. Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R. et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients // *Transplantation*. 1997. Vol. 63 (2). P. 243–249.
22. Mazariegos G.V. Immunosuppression withdrawal after liver transplantation: what are the next steps? // *Transplantation*. 2011. Vol. 91. P. 697–699.
23. Michalopoulos G.K., De Frances M.C. Liver regeneration // *Science*. 1997. Vol. 276 (4). P. 60–66.
24. Michalopoulos G.K. Liver regeneration // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213 (2). P. 286–300.
25. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral infection: a potent barrier to transplantation tolerance // *Clin. Dev. Immunol.* 2008; 2008: 742810.
26. Morelli A.E., Larregina A.T. Apoptotic cell-based therapies against transplant rejection: role of recipient's dendritic cells // *Apoptosis*. 2010. Vol. 15. P. 1083–1097.
27. Morelli A.E., Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells and the quest for transplant tolerance // *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7 (8). P. 610–621.
28. Murphy S.P., Porrett P.M., Turka L.A. Innate immunity in transplant tolerance and rejection // *Immunol. Rev.* 2011. Vol. 241 (1). P. 39–48.
29. Nafady-Hego H., Li Y., Ohe H. et al. The Generation of donor-specific CD4+CD25+CD45RA+ naive regulatory T-cells in operationally tolerant patients after pediatric living-donor liver transplantation // *Transplantation*. 2010. Vol. 90. P. 1547–1555.
30. Nestle F.O., Meglio P.Di., Qin J-Z., Nickoloff B.J. Skin immune sentinels in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9 (10). P. 679–691.
31. Orlando G., Soker S., Wood K. Operational tolerance after liver transplantation // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. P. 1247–1257.
32. Page A.J., Ford M.L., Kirk A.D. Memory T-cell-specific therapeutics in organ transplantation // *Curr. Opin Organ Transplant*. 2009. Vol. 14 (6). P. 643–649.
33. Reding R., Gras J., Truong D.Q. et al. The Immunological monitoring of alloreactive responses in liver transplant recipients: a review // *Liver Transplantation*. 2006. Vol. 12. P. 373–383.
34. Reinherz E.L., Tan K., Tang L. et al. The crystal structure of a T-cell receptor in complex with peptide and MHC class II // *Science*. 1999. Vol. 286. P. 1913–1921.
35. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 1151–1164.
36. Sebzda E., Mariathasan S., Ohteki T. et al. Selection of the T-cell repertoire // *Ann. Rev. Immunol.* 1999. Vol. 17. P. 829–874.
37. Seetharam A., Tiriveedhi V., Mohanakumar T. Alloimmunity and autoimmunity in chronic rejection // *Curr. Opin Organ Transplant*. 2010. Vol. 15 (4). P. 531–536.
38. Spada M., Riva S., Maggiore G. et al. Pediatric liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15 (6). P. 648–674.
39. Starzl T.E., Lakkis F.G. The Unfinished legacy of liver transplantation // *Emphasis on Immunology Hepatology*. 2006. Vol. 43. P. 151–163.
40. Starzl T.E. Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS*. 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
41. Strick-Marchand H., Masse G.X., Weiss M.C., Di Santo J.P. Lymphocytes support oval cell-dependent liver regeneration // *Immunol.* 2008. Vol. 181. P. 2764–2771.
42. Surh C.D., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T-cells // *Immunity*. 2008. Vol. 29. P. 19848–19862.
43. Takatsuki M., Uemoto S., Inomata Y. et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients // *Transplantation*. 2001. Vol. 72 (3). P. 449–454.
44. Tanaka M., Itoh T., Tanimizu N., Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms // *J. Biochem.* 2011. Vol. 149 (3). P. 231–239.
45. Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells: all present and correct? // *Am. J. Transplant*. 2010. Vol. 1, 10 (2). P. 214–219.
46. Tyden G., Kumlien G., Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab // *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 730–731.
47. Ueta H., Shi C., Miyanari N. et al. Systemic transmigration of allosensitizing donor dendritic cells to host secondary lymphoid organs after rat liver transplantation // *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (4). P. 1352–1362.
48. Van Maren W.W.C., Jacobs J.F.M., de Vries I.J.M. et al. Toll-like receptor signalling on Tregs: to suppress or not to suppress? // *Immunology*. 2008. Vol. 124. P. 445–452.
49. Vella J., Neylan J. Why do we need induction therapy? // Sayegh M.H., Remuzzi G., eds. *Current and future immunosuppressive therapies following transplantation*. Netherlands, Kluwer academic publisher; 2001. P. 187–204.
50. Xia C-Q., Campbell K.A., Clare-Salzler M.J. Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T-cells by apoptotic cells // *Curr. Opin Organ Transplant*. 2009. Vol. 14 (4). P. 338–343.
51. Zheng Z-Y., Weng S-Y., Yu Y. Signal molecule-mediated hepatic cell communication during liver regeneration // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 46.

## СОВРЕМЕННАЯ ТАКТИКА ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ КАК СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРОГЕННОЙ СТРАТЕГИИ ОРГАНИЗМА (НА ПРИМЕРЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ)

*Артамонов С.Д., Великий Д.А., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Иванов И.М., Башкина Л.В., Никольская А.О.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В статье обсуждается необходимость разработки индивидуальной тактики медикаментозной иммуносупрессии при трансплантации органов (печени). Авторы полагают, что препараты, их дозы и схемы применения не должны препятствовать регуляции иммунитета. Их назначение – тормозить образование эффекторных клеток и клеток памяти, а также способствовать индукции естественных механизмов толерантности и репаративной регенерации, тормозящих процессы фиброобразования органов (печени). Для оптимизации медикаментозной иммуносупрессии при трансплантации печени в клинике авторы предлагают выявлять толерогенные группы реципиентов, а также разрабатывать и применять информативные диагностические и прогностические методы для оценки уровня и степени индивидуальной толерогенной устойчивости реципиентов.

*Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, толерантность, фиброобразование при трансплантации печени.*

## THE MODERN IMMUNOSUPPRESSIVE TACTICS AS A WAY FOR INDUCING OF TOLEROGENIC STRATEGY AFTER LIVER TRANSPLANTATION (ANALYSIS OF THE PROBLEM STATUS)

*Artamonov S.D., Velikiy D.A., Onischenko N.A., Krasheninnikov M.E., Ivanov I.M., Bashkina L.V., Nikolskaya A.O.*

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

In this article the necessity of working out of individual therapeutical immunosuppressive tactics was considered. The authors believe that doses and schemes of used drugs must not prevent the immunity regulation. Immunosuppressive drugs must induce native mechanisms of immune tolerance and reparative regeneration for preventing of fibrotic processes in grafts (liver).

For optimal effect of drug immunosuppression after clinical liver transplantation it was suggested to reveal tolerogenic recipient's groups and also to work out and use informative diagnostic and prognostic methods for value of individual level and power tolerance stability of recipients.

*Key words: immunosuppressive therapy, tolerance, fibrosis at liver transplantation.*

Трансплантация печени среди трансплантаций других солидных органов занимает особое место, так как только при трансплантации этого органа констатируется наиболее высокая возможность

спонтанного возникновения в организме состояния иммунной толерантности (до 20% у взрослых и до 40% у детей). Выработка спонтанной толерантности позволяет у данной категории пациентов улуч-

*Статья поступила в редакцию 05.03.12 г.*

*Контакты: Великий Дмитрий Алексеевич, к. м. н., научн. сотр. лаб. биотехнологии стволовых клеток.  
Тел. 499 190 45 31, e-mail: dim\_vel@mail.ru.*



шить качество и сроки жизни реципиентов, а также полностью отказаться от медикаментозной иммуносупрессии и тем самым снизить риск развития тяжелых осложнений (инфекции, онкологические заболевания, почечная недостаточность и другие), обусловленных пожизненным применением препаратов этой группы. Иммунологическая привилегированность печени подтверждается рядом присутствующих ей свойств:

- эпизоды острого отторжения печени могут самостоятельно (без медикаментозной коррекции) разрешаться и не приводят к нарушению структуры трансплантата в отдаленном периоде [17, 52]);
- хроническое отторжение печени по сравнению с другими органами в значительно меньшей степени угрожает сокращению сроков функционирования трансплантата, а применение такролимуса почти полностью устраняет угрозу развития хронического отторжения у детей; трансплантаты печени от живого родственного донора особенно устойчивы к хроническому отторжению [28];
- в развитии и прогрессировании острого и хронического отторжения печени ведущую роль играют иммуно-клеточные механизмы ее повреждения; гуморальная (антительная) составляющая отторжения при аллотрансплантации печени невелика (практически только при разногруппной трансплантации по АВО-антигенам) [18, 16].

Существование факторов, благоприятствующих иммунологической резистентности печеночного трансплантата к повреждению, с одной стороны, и угроза реализации риска развития тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии – с другой – стимулировали огромный интерес к изучению путей и условий принудительной выработки у реципиентов печеночного трансплантата, особенно у детей, состояния спонтанной устойчивой толерантности, позволяющей полностью отказаться от применения иммуносупрессоров. Этот интерес обусловлен прежде всего неудовлетворительными отдаленными результатами пересадки печени в педиатрической практике. Согласно статистике, спустя 10 лет после пересадки у выживших реципиентов, находящихся на стандартной иммуносупрессии (60–70% от включенных в лист ожидания или исходно оперированных), в 70–90% трансплантатов констатируется развитие фиброза (примерно 27% из них – фиброз цирроз), примерно у трети реципиентов – почечная недостаточность и у 8% – сахарный диабет [17]. Отмена иммуносупрессии, которую может обеспечить выработка спонтанной толерантности, должна снизить частоту и тяжесть развития фатальных осложнений при пересадке печени. Прогноз трансплантационного центра в Киото о том, что через 10 лет частота фиброзирование печени у детей-

реципиентов со спонтанной толерантностью составит 23% [11], вселяют надежду, что хотя бы у части пациентов выведение на толерантность станет необходимым условием приживления трансплантата, особенно в практике педиатрических трансплантаций печени.

В настоящей работе обсуждается возможность отказа от иммуносупрессии у реципиентов печеночного трансплантата, которая, блокируя естественные механизмы регуляции иммунного гомеостаза в организме, предотвращает также участие этой системы в процессах восстановительной (физиологической и репаративной) регенерации паренхимы различных органов и тканей реципиента, в том числе и самого трансплантата, и тем самым способствует его более ранней гибели за счет активизации процессов их фиброирования.

Следует, однако, иметь в виду, что при формировании устойчивой толерантности сохраняется риск развития отторжения органа у значительного процента пациентов. Толерантность является лишь вариантным способом увеличения сроков функционирования трансплантата путем восстановления баланса между эффекторными и толеризирующими реакциями во врожденном и адаптивном звеньях иммунной системы. Поэтому понимание механизмов и возможность контролирования развивающихся повреждений в трансплантированном органе у каждого пациента создаст возможность долгосрочного индивидуального прогнозирования состояния реакций его иммунной системы и сделает обоснованным иммунологические вмешательства в данный процесс, которые могут включать как нетоксичную минимальную иммунокорректирующую иммуносупрессию, так и в ряде случаев, наоборот, иммуномодуляцию нужного звена иммунитета, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

### **1. Особенности выработки состояния толерантности в организме при интактной иммунной системе и иммунной системе, ингибированной иммуносупрессорами**

По современным представлениям, иммунная система в здоровом организме находится в состоянии толерантности к разнообразным антигенам собственных органов (тканей), а также ко многим ксеноантигенам (бактериям – комменсалам кишечника, естественной микрофлоре слизистых и кожи, условно патогенным вирусам типа вируса Эпштейна–Барр или цитомегаловируса, диетарным ксенобелкам и пр.). Состояние ауто толерантности поддерживается избытком органнх аутоантигенов, образующихся при постоянном обновлении тканей, и низкой активностью специфических к этим антигенам, постоянно образующихся лимфоидных клеток – Т-эффекторов и В-лимфоцитов. Низкая ак-

тивность этих клеток обусловлена балансом клеток Т-хелперного звена адаптивного иммунитета, включающего и активирующие, и регуляторные клетки с супрессорными свойствами, а также активное взаимодействие этих (по современным представлениям многочисленных) субклонов лимфоцитов, которые путем синтеза соответствующего спектра цитокинов, и возможно, других механизмов (например, таких как конкурентная борьба за рецепторы к этим цитокинам) определяют параметры ответа организма на все антигены, включая собственные. Образующиеся в тимусе популяции наивных Т-лимфоцитов контактируют с антигенпрезентирующими клетками, затем происходит целенаправленная активация их геномов, их пролиферация и дифференцировка в соответствующий субклон, или апоптоз, в зависимости и от состояния иммунной системы в целом, и от особенностей ее состояния в данном конкретном месте – «нише». Результат определяется многочисленными факторами, в первую очередь предысторией жизни пациента (анамнезом), то есть наличием соответствующих лимфоцитов памяти, регуляторными влияниями врожденного звена иммунитета, имеющего рецепторы к большинству опасных патогенов, генетической предрасположенностью к тем или иным реакциям, в том числе и в системе иммунитета, и пр. Основным результатом существования неактивных, но постоянно идущих эффекторных реакций на образующиеся собственные антигены – это стимуляция и поддержание на необходимом уровне тканеспецифической регенерации. Поддержание иммунологической толерантности при этом достигается путем изменения соотношения соответствующих клонов Т-хелперов (эффекторных клеток)/Т-супрессоров (регуляторные клетки) в сторону возросшего размножения Т-супрессоров, которые начинают тормозить размножение Т-хелперов (эффекторных клеток) и одновременно завершают пролиферацию клеток обновляющегося органа, способствуя достижению в нем исходной массы клеток [3]. Выработка иммунной толерантности лимфоцитами происходит постоянно, идет параллельно с активацией процессов восстановительной регенерации в тканях и осуществляется при непосредственном участии клеток врожденной иммунной системы, в частности антигенпрезентирующих дендритных клеток, степень зрелости которых регулирует преимущественную активацию либо эффекторных, либо регуляторных Т-лимфоцитов путем непосредственного с ними контакта или путем индукции их соответствующими медиаторами – цитокинами [1, 2, 26, 34, 50].

Аналогичным образом в организме формируется состояние специфической толерантности к чужеродным антигенам (к бактериям-комменсалам, диетарным антигенам, поступающим с пищей, и

другим) с помощью выработанного в процессе эволюции механизма преимущественного размножения Т-супрессоров [42].

Таким образом, иммунологическая толерантность представляет собой равновесное состояние организма (состояние здоровья), которое достигается путем активного и адекватного регуляторного снижения амплитуды и продолжительности антигенспецифических эффекторных (воспалительных) реакций и усиления выработки, в нужный момент толеризирующих (восстановительных и регенерационных) стереотипов иммунного ответа на антиген для обеспечения самосохранения, самообновления и устойчивости организма к воздействию различных адаптогенов и патогенов. Между тем в организме человека всегда создаются условия для появления и сохранения эффекторных клеток памяти к аутоантигенам, которые при определенных условиях, именуемых «тканевым контекстом» (гибель клеток не путем апоптоза, вызываемого лимфоцитами – эффекторами адаптивной иммунной системы, а путем некроза при деструктивных воспалительных реакциях с активным участием клеток врожденной иммунной системы; снижение тканевых резервов адаптации и восстановительной регенерации, слабость толеризирующего стереотипа завершения воспалительной реакции в условиях местного или общего хронического иммунного дефицита и др.), могут стать факторами, индуцирующими аутоиммунное воспаление и повреждение, то есть развитие аутоиммунного заболевания [43].

Вторым очень важным фактором выживания тканей, в том числе тканей пересаженного органа, является исход локального воспаления, определяющего направленность процессов ремоделирования соединительной ткани. Для трансплантированной печени, так же как и для здоровой, эти процессы регулируются взаимодействием клеток врожденной и адаптивной иммунной систем [49]. Клетки врожденной иммунной системы в печени – купферовские клетки (тканевые макрофаги) и *rit*-клетки (нормальные киллеры) – регулируют синтез металлопротеиназ и их ингибиторов звездчатыми клетками (клетки Ито), которые в норме поддерживают вязкодисперсное состояние внеклеточного соединительно-тканного матрикса.

Активация и созревание клеток Ито ведет к усилению продукции провоспалительных цитокинов и процессов фиброобразования печени [48, 22]; снижение активности этих зрелых клеток сочетается с усилением продукции противовоспалительных цитокинов и усилением их фибролитической активности. Показано, что после острого воспаления печень и ее внеклеточный матрикс часто восстанавливают свое исходное состояние, тогда как длительное хроническое, вялотекущее воспаление обычно

заканчивается фиброзом [44, 35]. В условиях иммуносупрессии, направленной на подавление адаптивного звена иммунитета, регуляторно возрастает вероятность воспалений с участием клеток врожденного иммунитета. Они протекают с деструкцией ткани нейтрофилами, частично эозинофилами и макрофагами, что может способствовать усиленному поствоспалительному фиброзу. Гистологически об этом свидетельствует более богатый нейтрофилами и моноцитами состав инфильтрата [16, 6]. Вышеперечисленные события являются фоном, на котором проводятся мероприятия по сохранению функции пересаженного органа на поздних сроках после трансплантации, и поэтому тактика этих мероприятий должна быть гибкой и предусматривать не только смену иммуносупрессоров и снижение их доз, но даже полную отмену медикаментозной иммуносупрессии для регуляторного снижения выработанности воспалительной реакции [42].

Спонтанная устойчивая толерантность (Spontaneous Operational Tolerance (SOT) представляет собой состояние длительного отсутствия клинически выраженного отторжения аллогенного органа при отмене иммуносупрессии. Отличием этого состояния от ауто толерантности, при котором также отсутствуют клинически выраженные эффекторные реакции, служит выработка его в организме с помощью регуляторных клеток без участия центральных (тимусных) механизмов толерантности. Возможность включить при пересадке органа (в частности печени) центральные механизмы выработки толерантности предполагает создание в организме реципиента состояния смешанного химеризма путем пересадки ему гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток донора (создание состояния клональной делеции) [48]. Основные проблемы применения такой технологии связаны с необходимостью предварительного проведения у реципиента токсичной миелоаблативной терапии, без которой донорские гемопоэтические клетки не приживаются в костном мозге реципиента, а также с неустойчивостью выработанного состояния смешанного химеризма [23], которое приводит к возникновению дополнительных рисков отторжения органа у реципиента. Однако при пересадке таких органов, как почки или кишечник, при которых спонтанная толерантность образуется в небольшом проценте случаев, помощь центрального механизма толерантности, по-видимому, является необходимой [10].

## **2. Медикаментозная иммуносупрессия и индукция толерантности при трансплантации органов**

Возможность выработки толерантности на раннем этапе после пересадки органа (до трех месяцев) пока мало обсуждается в литературе. Основ-

ная тактика иммуносупрессии в этот период – не допустить образования эффекторных клеток памяти адаптивной иммунной системы реципиента, а выбор доз препаратов ограничивается лишь их токсичностью и побочным действием на остальные клетки организма. Такая тактика иммуносупрессии предполагает применение мощной антиинфекционной терапии [47]. Последовательное снижение доз и отмена части иммуносупрессивных препаратов, например, при трансплантации печени, происходит в соответствии с кривой вероятности развития острого отторжения, примерно повторяющей динамику исчезновения дендритных клеток донора (лейкоцитов-пассажира) из организма реципиента [30, 21]. Использование известной триады препаратов: ингибиторы пролиферации клеток (азатиоприн и более современный микрофенолат мофетил), кортикостероидные гормоны и ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А и такролимус) в различных сочетаниях, зависящих от предпочтений того или иного центра, предопределили современные результаты трансплантации органов [4, 46, 33]. Для минимизации иммуносупрессии и постепенного перехода на монотерапию в течение всей жизни чаще всего используют такролимус, концентрацию которого в периферической крови поддерживают в пределах 4–8 нг/мл [47]. Именно такролимус и циклоспорин А являются в современной трансплантологии некой опорой и олицетворением присутствия иммуносупрессии в организме реципиента. Это можно проиллюстрировать следующим примером. В Питтсбурге после пересадки кишечника и мультвисцеральной пересадки органов (печень – желудок – кишечник (тонкая и двенадцатиперстная), в том числе у детей, долго не могли подобрать режим иммуносупрессивной терапии, способной длительно поддерживать сохранность трансплантированных органов. После многолетних (с 1990 года) поисков, сопровождавшихся сменой принципов назначения иммуносупрессивных препаратов, включением в схемы процедуры облучения и введения клеток костного мозга донора, а также технологии глубокого истощения лимфоцитов реципиента путем применения тимоглобулина и Campath-1H, разработчики схем иммуносупрессивной терапии нашли приемлемый вариант, который в настоящее время применяется в Питтсбурге и дает близкие результаты при пересадках разных органов. Предложенная универсальная схема включает предоперационное введение реципиенту (до включения донорского органа в кровоток) истощающих лимфоциты препаратов (thymoglobulin или Campath-1H) на фоне стероидных болюсов (пульс-терапия) и длительное применение в посттрансплантационном периоде такролимуса в постепенно снижающихся дозах. Стероиды применяются в постопера-

ционном периоде при острых кризах болюсно, при необходимости.

Минимизацию доз такролимуса рекомендуется проводить по Питтсбургскому протоколу, который включает снижение частоты приема терапевтической дозы такролимуса с двух раз в день до двух раз в неделю, когда его концентрация в крови снижается с 4–8 нг/мл (при приеме один раз в день) до концентрации, практически не определяемой стандартными методами. Тем не менее при назначении схем постепенной минимизации используемых доз такролимуса разработчики отказываются прекращать его применение у больных с мультивисцеральной пересадкой, назвав данный режим частичной толерантностью (*partial tolerance*) [5]. Они считают, что минимизация иммуносупрессии должна быть индивидуализирована, ограничена дозой дважды в неделю и применяться в группах жестко отобранных пациентов, так как пока более надежные иммунологические тесты на толерантность недоступны, и поэтому отсутствует возможность контролировать безопасность дальнейшего сокращения или даже прекращения иммуносупрессивной терапии [5]. Способны ли помочь столь низкие дозы такролимуса или они имеют чисто психологическое значение (при отсутствии возможности выявления препарата в крови стандартными методами), ответить затруднительно. Сведения о возникающей психологической неуверенности больных при полном отказе от иммуносупрессивной терапии приводятся в обзоре Starzl, Lakkis (2006), согласно которому, в частности один из пациентов, наблюдаемых после пересадки печени, попросил вернуть его на минимальную иммуносупрессию после многолетней спонтанной толерантности [47]. Отсутствие надежных и клинически доступных методов контроля толерантности служит основным препятствием для широкого использования методов выведения на спонтанную толерантность и фактором психологической неуверенности врача и пациента.

Помимо классической триады иммуносупрессивных препаратов все чаще и чаще начинают проводить так называемое усиление иммуносупрессии преимущественно с помощью моноклональных антител. В США препараты моноклональных антител применяются примерно в половине всех трансплантаций [9], но значительная часть таких препаратов пока не проходит далее клинических испытаний либо из-за низкой эффективности их действия, либо из-за совершенно неожиданных побочных эффектов [19]. Узконаправленное действие моноклональных антител не отменяет принципа, по которому любое терапевтическое вмешательство практически всегда становится частью регуляции. Именно поэтому некоторые из них, в частности антитела, вызывающие глубокое истощение лимфоцитов на

раннем этапе (сразу после трансплантации или при купировании криза отторжения), широко вошли в клиническую трансплантологию [37]. Они являются вариантом так называемой антилимфоцитарной сыворотки, использовавшейся на ранних этапах истории пересадки печени [47]. Истошающие лимфоциты препараты оказались способными в опытах на животных, включая приматов, вызывать спонтанную толерантность на фоне гомеостатического восстановления нормальных соотношений отдельных популяций лимфоцитов после окончания острого посттрансплантационного периода. Механизмы их позитивного действия связывают с гладким течением раннего посттрансплантационного периода (без острых кризов отторжения) за счет устранения возможности повреждения трансплантата при активации прямого пути представления аллоантигенов лимфоцитам реципиента до исчезновения донорских антигенпрезентирующих клеток. Такая стратегия иммуносупрессии была названа *prop tolerance* [12], что в переводе означает «поддержка толерантности». Однако уже через несколько лет Kirk et al. (2003) показали, что *alemtuzumab* – препарат, истощающий запасы лимфоцитов в организме, – в одиночку не может вызвать толерантности к пересаженному органу, мало того, практически у всех больных имели место кризы острого отторжения в первые месяцы после пересадки, которые, однако, отличались от классического типа отторжения по составу участвующих в отторжении лейкоцитов, а именно происходили с участием значительного количества моноцитов [24]. Разовое применение таких препаратов, как *thymoglobulin* (кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин, ATGr) и *alemtuzumab* или *Campath-1H* (моноклональные антитела к CD52), приводит практически к полному исчезновению T-лимфоцитов из организма пациента на несколько месяцев, позволяя реципиентам достаточно гладко пройти острый период, но при условии совместного применения их с такролимусом [21, 45].

Pearl et al. (2005) исследовали фенотип и особенности популяции лимфоцитов, оставшихся у реципиентов почечных трансплантатов после проведения глубокого T-лимфоцитарного истощения с помощью *alemtuzumab* или кроличьего антилимфоцитарного глобулина [36]. Авторы установили, что T-лимфоциты периферической крови от реципиентов почечного трансплантата, перенесших агрессивное T-лимфоцитарное истощение, состоят почти исключительно из устойчивых к истощению эффекторных T-лимфоцитов памяти, функциональный модуль которых – CD3+CD4+CD45RA-CD62L+CCR7+ имеет фенотип центральных клеток памяти. Эти клетки размножаются после первых месяцев делимфатизации, образуют клетки резидентной памяти и повсеместно распространя-

ны во время отторжения. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что оставшиеся клетки центральной памяти были устойчивы к стероидам, *deoxypergualin* и *sirolimus*, но эти эффекты устранялись низкими дозами ингибиторов кальциневрина – CNI. Кроме того, клетки памяти были чувствительны к низким концентрациям *tacrolimus* при контроле их пролиферации и цитокиновой продукции *in vitro*. Было высказано предположение, что селективная устойчивость эффекторных Т-лимфоцитов памяти к *alemtuzumab* создает даже большую опасность острого отторжения у реципиентов почечных трансплантатов по сравнению с иммуносупрессией, основанной на применении CNI-препаратов [36]. Однако позднее с удовлетворением было отмечено, что совместное применение *alemtuzumab* (Campath-1H) или кроличьего антиtimoцитарного глобулина (*thymoglobulin*) с такролимусом, даже при использовании вполнину меньших доз, резко снижало количество и ранних, и поздних кризов отторжения, что привело к их широкому сочетанному использованию в трансплантологии. Помимо некоторых специфических клинико-фармакологических отличий *thymoglobulin* и Campath-1H различаются ценой: последний примерно в десять раз дешевле. Цена курса *thymoglobulin* у пациента может достигать до 12 тыс. долларов США [41].

Альтернативой препаратам *thymoglobulin* и Campath-1H в связи с лучшей переносимостью, что особенно важно в педиатрической практике пересадки печени, являются более селективные анти-CD25 моноклональные антитела – ингибиторы рецептора интерлейкина 2 (*basiliximab* и *daclizumab*). Особенностью этих препаратов является удаление только активных лимфоцитов, как Т-эффекторов, так и Т-регуляторов. Практика показала их эффективность и в острый период, и в более поздний период (через 240 дней после трансплантации), причем отношение восстанавливающихся популяций лимфоцитов при этом сдвигалось в сторону регуляторов, по крайней мере, в сравнении с ATG и *alemtuzumab* [15].

Помимо истощающих лимфоциты антител с длинным сроком действия (месяцы) для купирования стероидорезистентных кризов отторжения широко используются истощающие лимфоциты антитела с коротким сроком действия (порядка недели). Широко известны антитела к CD3 (*Muromonab CD3* или OKT3), недостатком которых является вызываемая ими в организме цитокиновая «буря», снижающая эффективность действия препарата. Недавно прошло испытание новых антител этого класса – T10B9 (антитела к  $\alpha\beta$ Т-рецептору лимфоцитов). Высокая селективность этих антител сохраняет участвующие в поддержании толерантности

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты и значительно снижает влияние на цитокиновую регуляцию воспаления [51].

Отдельного анализа требует действие широко известного препарата рапамицина (*sirolimus*). Результаты его действия вызывают двойственное отношение к препарату. С одной стороны, он уступает ингибиторам кальциневрина в эффективности купирования острого криза отторжения и, как указывалось выше, в предотвращении хронического криза отторжения (в плане влияния на клетки центральной памяти). Кроме того, рапамицин снижает интенсивность регенерации тканей, что в остром периоде ухудшает результаты заживления послеоперационной раны, а в хроническом периоде вызывает более низкую переносимость слизистой пищеварительного тракта к его длительному применению (хроническая диарея, язвы слизистой рта и пр.) [40]. С другой стороны, у рапамицина (*sirolimus*) выявлены уникальные свойства при краткосрочном применении: низкая нефротоксичность и способность к селективной элиминации эффекторных лимфоцитов, сочетающаяся со слабым воздействием на регуляторные клетки. Последнее свойство может быть использовано в клинике в периоды так называемого «уместного применения иммуносупрессоров», в том числе при лимфопролиферативных осложнениях [25], для восстановления баланса Т-регуляторных клеток в организме с целью индукции толерантности и блокирования развития хронического отторжения [15].

### 3. Выработка иммунной толерантности как путь торможения процессов фиброобразования трансплантата

Через год после пересадки печени, когда опасность развития тяжелых осложнений раннего посттрансплантационного периода оказывается позади, особенно актуальной становится проблема выработки и применения таких индивидуальных схем иммуносупрессии, которые бы благоприятствовали выработке иммунной толерантности. При этом приходится отвечать на основной вопрос: чем, собственно, мешает минимальная иммуносупрессия, основанная на такролимусе, дающая пусть не полную, но уверенность и больному, и врачу? Понимание того, что пациент без супрессии будет жить дольше и с лучшим качеством жизни, не снимает этого вопроса, поскольку все еще недостаточно большая группа пациентов со спонтанно возникшей толерантностью не позволяет всесторонне оценить ее преимущества. Полагают, что вопрос о преимуществах выработки толерантности при трансплантации органов будет решаться параллельно с изучением механизмов основной причины сокращения срока жизни пациентов, а именно с изучением механизмов развития фиброза органа [18].

В свете изложенных выше представлений о важной роли иммунной системы в процессах регуляции восстановительного роста и регенерации тканей (см. раздел 1) становится понятным, что иммуносупрессия ингибирует репаративные процессы и это приводит к ремоделированию структурных элементов соединительной ткани, к их «старению», и в первую очередь сосудов организма, как самого трансплантата, так и других органов [14]. При анализе результатов изучения иммунного статуса реципиентов через несколько лет после трансплантации печени было установлено, что практически у большинства из них выявляется либо нормальное содержание и соотношение пулов лейкоцитов в крови, либо чаще всего эти цифры близки к нижней границе нормы. Возникает вопрос: зачем тогда нужна иммуносупрессия? Очевидно, длительная иммуносупрессивная терапия в используемых низких дозах переводит иммунную систему в целом на некий новый уровень равновесного состояния, при котором функциональное ослабление межклеточных взаимодействий становится основой естественной регуляции иммунного ответа.

В обзоре Gangappa et al. (2008) действительно было показано (рис. 1), что пациенты с трансплантированным органом на иммуносупрессии могут давать сниженный по интенсивности первичный иммунный ответ на стимуляцию антигеном (в этом обзоре рассматривалась возможность прививок, в частности в период эпидемии гриппа) [20]. Однако у данного контингента пациентов в еще более резкой степени снижался вторичный иммунный ответ, что свидетельствовало о дефекте образования клеток памяти по испытываемым антигенам. Как уже отмечалось выше, торможение образования клеток памяти и составляет сущность иммуносупрессии,

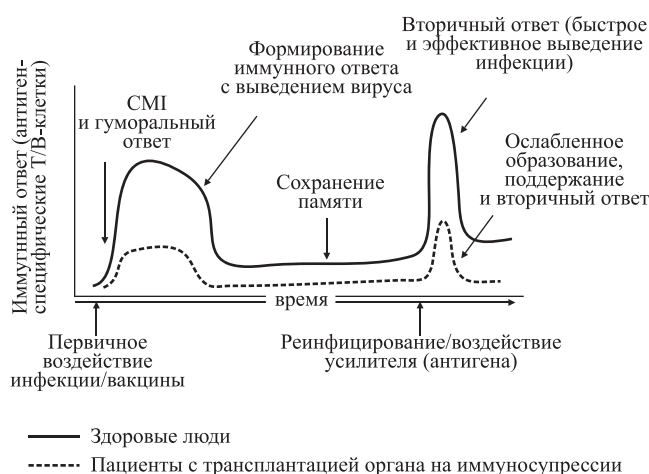


Рис. 1. Схематическое изображение первичных и вторичных иммунных ответов на вирусную инфекцию или прививку [20]. СМІ – опосредованная Т-клетками эффективная реакция

вызываемой такролимусом и циклоспорином А. В то же время прививки, выполненные реципиентам со спонтанной толерантностью, не применяющих иммуносупрессию, формировали нормальные реакции при первичном и вторичном иммунном ответах адаптивной системы, которые не отличались от людей без пересадки органа. В том же обзоре отмечен факт, что сниженный вторичный ответ либо его отсутствие при иммуносупрессии такролимусом касается не всех патогенов: для некоторых, в ответах на которые принимает активное участие врожденный иммунитет, вторичный ответ, а следовательно, и клетки памяти, полноценно сохраняются [20]. Такая селективность малых доз такролимуса и делает его применение самым приемлемым на сегодняшний день способом блокирования отторжения трансплантата в условиях сохраняющейся противoinфекционной защиты, то есть в условиях сохраняющейся иммунной регуляции. Значение толерантности состоит в том, что при ее выработке, в основном к аллоантигенам, практически не возникает никакого воспалительного ответа, так как он заблокирован регуляторными клетками памяти. В то же время на фоне применения иммуносупрессии ответ на антиген из-за нарушения образования клеток памяти каждый раз протекает как первичный, и это обычно ведет к малоинтенсивным, но постоянным воспалительным процессам в организме с участием клеток и адаптивной и врожденной иммунных систем.

На фоне иммуносупрессии, в частности, в трансплантате печени создаются особенно благоприятные условия для хронизации воспалительного процесса, так как этому способствуют ингибирование процессов тканевой регенерации, усугубляемой децентрализацией трансплантата (нарушение программы регуляции его метаболизма) и его возможным реинфицированием (например, вирусными инфекциями).

По особенностям гистологии воспаления печени малоинтенсивные воспалительные процессы в ней диагностируются как хроническое дуктопеническое отторжение, центрлобулярный венулит, идиопатический гепатит, *de novo* аутоиммунный гепатит или первичный склерозирующий холангит [6, 34, 46]. Локализация воспалительного процесса определяется характером локализации антигена и типом воспалительного ответа с преобладанием того или иного клеточного фенотипа – Т-лимфоцитов, плазматических клеток или моноцитов и нейтрофилов, что в конечном итоге завершается дистрофическими изменениями структур печени, гибелью паренхимы и фиброзом органа той или иной локализации и выраженности. Именно поэтому полагают, что уровень фиброза печени может служить суммарным показателем, прогнозирующим длительность функционирования органа [18, 29].

Новые современные неинвазивные методы, такие как ЯМР-томоэластография позволяют с высокой точностью определить степень фиброза трансплантата печени и его распространенность, существенно снизив количество выполняемых пункций, которые по-прежнему остаются «золотым стандартом» в диагностике фиброза [16].

#### 4. Способы определения сроков для отмены иммуносупрессивной терапии

Анализ применения современных схем выведения больных на спонтанную устойчивую толерант-

ность при трансплантации печени позволяет констатировать, что метод *prop tolerance* (поддержка толерантности), основанный на применении одного из препаратов, истощающих лимфоциты, в сочетании с такролимусом, а также комбинация этого метода с применением стероидных болюсов при эпизодах острого отторжения приводит к формированию частичной толерантности (*partial tolerance*), а в ряде случаев к развитию спонтанной устойчивой толерантности (*Spontaneous Operational Tolerance, SOT*). Это означает, что в распоряжении врача должны быть объективные критерии для выявления

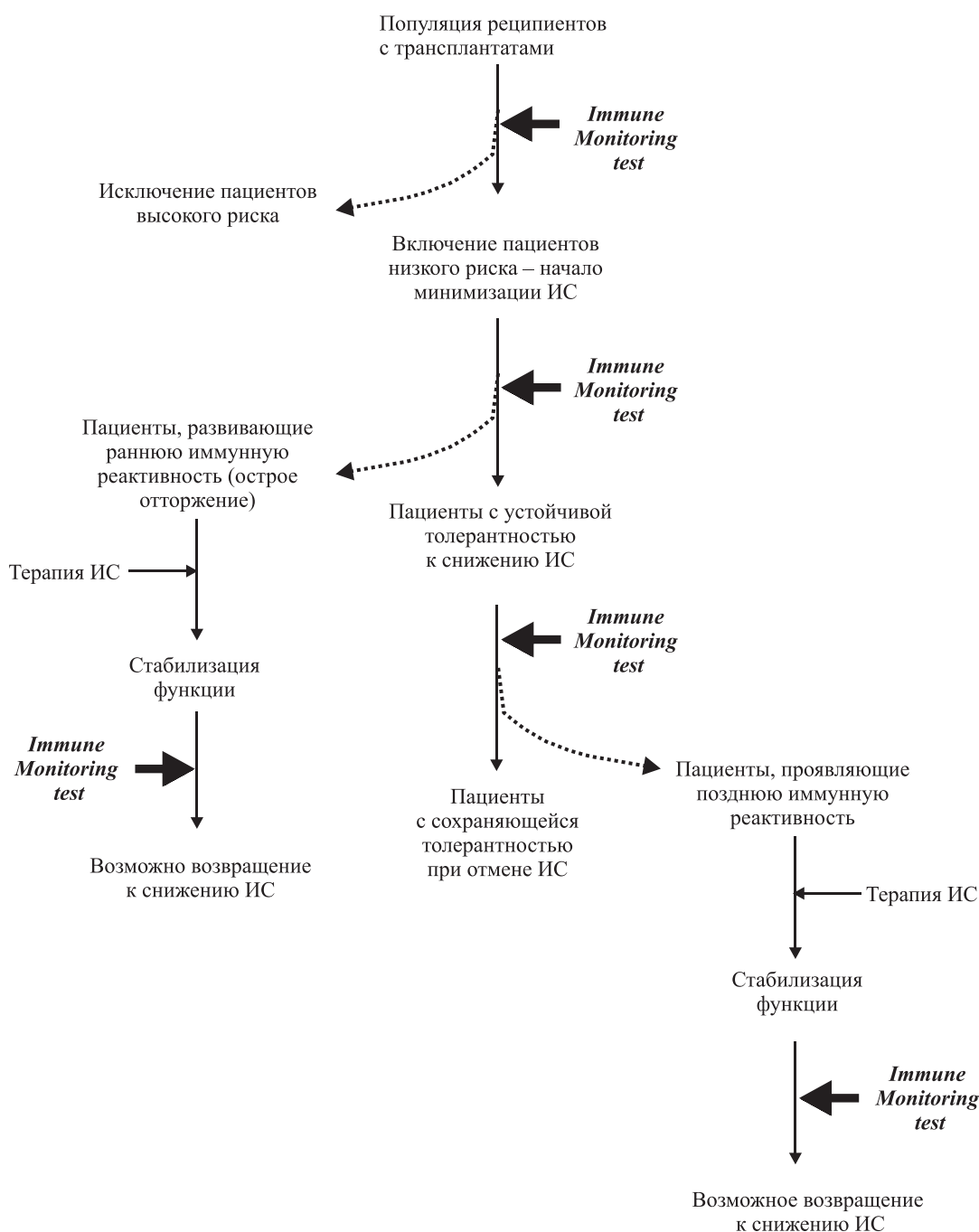


Рис. 2. Принципиальная схема клинического отбора больных для выработки спонтанной толерантности по результатам иммунологического мониторинга [7]

периода, который был бы безопасен для отмены иммуносупрессии, то есть должны быть критерии для выявления так называемого периода WOFIE (Window Opportunity For Immune Engagement) – благоприятного периода для иммунокорректирующего вмешательства [21].

В настоящее время клиницисты исследуют два направления поиска объективных критериев для выведения больных на спонтанную толерантность: разработка схем адекватного клинического мониторинга пациентов, а также поиск и применение комплекса информационных показателей (биомаркеров), характеризующих выработку у больного состояния иммунной толерантности [13]. На рис. 2 представлена принципиальная схема клинического отбора больных для выведения на спонтанную толерантность. Хотя указанная схема применялась у

больных с трансплантацией почек [7], принципы отбора больных для выявления толерантных остаются теми же и для больных с трансплантатами печени.

Кроме того, в настоящее время началось изучение информационной значимости большого перечня иммуногенетических тестов для контроля появления признаков формирования у реципиента состояния иммунной толерантности. В таблице представлен наиболее современный перечень биомаркеров, потенциально пригодных для контроля выработки состояния толерантности у больных с трансплантированной печенью.

Рекомендуемые показатели позволяют оценивать состояние различных популяций клеток – дендритных клеток и Т-лимфоцитов (основных участников формирования направления иммунного ответа) – с помощью моноклональных антител, а также позво-

Таблица

**Потенциальные биомаркеры толерантности организма к трансплантированной печени, измеренные в пробах периферической крови реципиента [31]**

Показатель	Описание
<b>Дендритные клетки</b>	
1. Отношение pDC:mDC	У TOL и PW пациентов значительно выше концентрация pDC по сравнению с mDC
2. Отношение mDC:pDC	Увеличенное отношение mDC:pDC связывают с поздним, но не с ранним отторжением печени
3. PD-L1:CD86	Пациенты TOL экспрессировали значительно большее количество PD-L1 на pDC
<b>Т-лимфоцитарная функция</b>	
1. Cylex (иммунная реактивность)	Реципиенты с высокой иммунной реактивностью более вероятно разовьют клеточное отторжение, чем реципиенты с более низкой иммунной реактивностью
2. CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>	Высокая частота выявления во время и после успешной отмены иммуносупрессорного препарата
3. VSI/VS2 T-cell ratio	Повышено
4. Va24 <sup>+</sup> Vj311 <sup>+</sup> NKT	Более низкая частота распространения Va24 <sup>+</sup> Vj311 <sup>+</sup> NKT в устойчиво толерантных реципиентах с пересадкой печени от живого донора
5. CD154 <sup>+</sup> T-cells	Донор-специфические CD154 <sup>+</sup> Tc-клетки памяти связаны с отторжением, и увеличенный предтрансплантационный ответ CD154 <sup>+</sup> Tc-клеток памяти связан с увеличенной вероятностью возникновения отторжения
<b>Генная экспрессия – метод ПЦР</b>	
1. Генный транскрипционный профиль	NK и γδTCR + Т-лимфоциты преобладают при состоянии толерантности. Клетки врожденного иммунитета могут играть главную роль в становлении устойчивой толерантности
2. TNFα/IL-10-полиморфизмы	Реципиенты трансплантата с низким уровнем генетического профиля TNF-α и высоким или средним уровнем генетического профиля интерлейкина 10 более вероятны стать толерантными или могут вестись с минимальной иммуносупрессией
<b>Растворимые факторы</b>	
1. sHLA-G	Высокие сывороточные уровни связаны с нормальными тестами функции печени, тогда как уменьшение их уровней быстро сопровождается деградацией параметров функции печени
2. Донорско-специфический Ab	Нехватка донорско-специфического Ab имеет место в толерантной популяции
3. IL-17/IL-23	Сывороточные уровни интерлейкина 23 и интерлейкина 17 увеличиваются во время острых кризов отторжения печени

*Примечание:* TOL – устойчиво толерантные реципиенты трансплантата; PW – пациенты успешно переносящие отмену медикаментозной иммуносупрессии; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки; mDC – миелоидные дендритные клетки; PDL-1 – лиганд запрограммированной смерти-1; NK – натуральный киллер; NKT – натуральный Т-киллер; Tc – Т-цитотоксический; TNF – фактор некроза опухолей; IL-интерлейкин; Ab – антитело, sHLA-G, растворимый человеческий лейкоцитарный антиген G.



ляют характеризовать генные профили иммунных клеток методом ПЦР с использованием клеток периферической крови.

Разработка тестов для диагностики возможных осложнений при выработке иммунной толерантности непосредственно связана с используемыми дозами иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде. Центры со слабой диагностикой выработки состояния толерантности у реципиента будут вынуждены вести их на избыточных дозах препаратов, снижая при этом вероятность отторжения, но повышая риски развития осложнений, связанных с побочными эффектами иммуносупрессии (инфекция, онкология, фиброз и пр.).

Альтернативой такого подхода может быть только организация системы быстрого реагирования на осложнения, вплоть до ретрансплантации органа, что в настоящее время могут позволить себе лишь крупные центры, имеющие ежедневный доступ к донорским органам. Однако оптимальная модель организации ведения пациента, учитывающая все риски и позволяющая пациенту жить без иммуносупрессии, – дело будущего [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы и их анализ позволяют заключить, что возможность выведения на спонтанную устойчивую толерантность реципиентов с трансплантированной печенью уже в настоящее время имеет реальное клиническое подтверждение.

Толерантность в клинике чаще всего возникала случайно, в результате клинического эксперимента (несанкционированная или вынужденная отмена иммуносупрессивной терапии), выявлялась ретроспективно, и поэтому полученные на этом пути результаты были реально позитивными только у части пациентов. Почему толерантность возникает спонтанно у одних пациентов и не развивается у других? Этот вопрос современной трансплантологии служит объектом широких исследований и в эксперименте, и в клинике [8]. Уже понятно, что нет универсального средства (таблетки) и универсального протокола выработки толерантности. Иммунологическая защита должна применяться обоснованно и в «благоприятный период для иммунокорректирующего вмешательства», то есть должна быть индивидуальной для каждого человека. Само понятие «иммунологическая защита» предполагает понимание того, что происходит в организме пациента в тот или иной момент, и что мероприятия по защите должны опираться на резервы собственной иммунологической регуляции. Именно поэтому технологии, используемые для иммунологической защиты, включают в качестве составляющих компонентов адекватную

диагностику и опирающееся на нее обоснованное вмешательство [38]. Уместное вмешательство может быть осуществлено и фармакологическим иммуномодулирующим препаратом, и ультрафиолетовым облучением крови (применяется при трансплантации тканей лица) [32], и селективными моноклональными антителами [45], и клетками донора или реципиента, полученными *in vitro* из соответствующих предшественников [27, 39]. Основной принцип такого вмешательства – обеспечить баланс клеток иммунологической памяти пациента и выработать по аллоантигенам необходимые регуляторные стереотипы клеток, аналогичные тем, которые существуют в организме по аутоантигенам [15].

В настоящее время становится очевидным, что повысить процент реципиентов, живущих с пересаженной печенью больше 30 лет, не удастся, если всех реципиентов выводить на толерантность по единому протоколу. Увеличение процента толерогенных реципиентов может обеспечить только индивидуальное обоснованное вмешательство под контролем информативных диагностических и прогностических тестов, оценивающих уровень и степень индивидуальной толерогенной устойчивости. На настоящем этапе клинических пересадок печени существуют две реальные группы пациентов на регуляцию иммунитета: это пациенты, способные сами поддерживать толерантность, и пациенты, нуждающиеся в индивидуальной минимальной иммунорегуляции с помощью различных обоснованных иммунокорректирующих технологий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 112–120.
2. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 121–128.
3. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: РАМН, 2009. 107 с.
4. Гомье С.В. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011. 470 с.
5. Abu-Elmagd K.M., Costa G., Bond G.J. et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance // European Society for Organ Transplantation. 2009. Vol. 22. P. 96–109.
6. Adeyi O., Fischer S.E., Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with

- clinicopathological correlation // *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63. P. 47–74.
7. Ashton-Chess J., Giral M., Souillou J-P., Brouard S. Can immune monitoring help to minimize immunosuppression in kidney transplantation? // *Transpl. Int.* 2009. Vol. 22. P. 110–119.
  8. Azzi J., Sayegh M.H. Clinical transplantation tolerance: a myth no more, but // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. P. 1005–1011.
  9. Bakr M.A. Induction therapy // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2005. Vol. 3 (1). P. 320–328.
  10. Bishop G.A., Ierino F.L., Sharland A.F., Hall B.M. et al. Approaching the promise of operational tolerance in clinical transplantation // *Transplantation.* 2011. Vol. 91, № 10. P. 1065–1074.
  11. Bucuvalas J. Long-term outcomes in pediatric liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2009. Vol. 15. P. 6–11.
  12. Calne R., Friend P., Moffatt S. et al. Prope tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporin monotherapy in renal allograft recipients // *Lancet.* 1998. Vol. 351. P. 1701–1702.
  13. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2010. Vol. 77 (8). P. 519–527.
  14. Charlton M.R., Wall W.J., Ojo A.O. et al. International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation // *Liver Transplantation.* 2009. Vol. 15. P. 1–34.
  15. De Serres S.A., Sayegh M.H., Najafian N. Immunosuppressive drugs and Tregs: a critical evaluation! // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 1661–1669.
  16. Demetris A.J., Lunz J.G., Randhawa P. et al. Monitoring of human liver and kidney allograft tolerance: a tissue/histopathology perspective 2008 European Society for Organ // *Transplantation.* 2009. Vol. 22. P. 120–141.
  17. Dousset B., Hubscher S.G., Padbury R.T. et al. Acute liver allograft rejection – is treatment always necessary? // *Transplantation.* 1993. Vol. 55. P. 529–534.
  18. Feng S. Long-term management of immunosuppression after pediatric liver transplantation: is minimization or withdrawal desirable and/or possible? // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2008. Vol. 13 (5). P. 506–512.
  19. Ford M.L., Larsen C.P. Translating costimulation blockade to the clinic: lessons learned from three pathways // *Immunol Rev.* 2009. Vol. 229 (1). P. 294–306.
  20. Gangappa S., Kokko K.E., Carlson L.M. et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. P. 293–303.
  21. Giralda R., Kirk A.D. Frontiers in Nephrology: Immune Tolerance to Allografts in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 2242–2251.
  22. Holt A.P., Salmon M., Buckley C.D., Adams D.H. Immune interactions in hepatic fibrosis or «Leucocyte-stromal interactions in hepatic fibrosis» // *Clin. Liver Dis.* 2008. Vol. 12 (4). P. 861–885.
  23. Kawai T., Cosimi A.B., Spitzer T.R. et al. HLA-Mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression // *NEJM.* 2008. Vol. 14 (358). P. 353–361.
  24. Kirk A.D., Hale D.A., Mannon R.B. et al. Results from a human renal allograft tolerance trial evaluating the humanized CD52-specific monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) // *Transplantation.* 2003. Vol. 76 (1). P. 120–129.
  25. Krams S.M., Martinez O.M. Epstein Barr virus, rapamycin, and host immune responses // *Curr. Opin Organ Transplant.* 2008. Vol. 13 (6). P. 563–568.
  26. Letourneau S., Krieg C., Pantaleo G., Boyman O. IL-2- and CD25-dependent immunoregulatory mechanisms in the homeostasis of T-cell subsets // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 758–762.
  27. Li X.C., Turka L.A. An update on regulatory T cells in transplant tolerance and rejection // *Nat. Rev. Nephrol.* 2010. Vol. 6. P. 577–583.
  28. Libby P., Pober J.S. Chronic rejection. *Immunity.* 2001. Vol. 14. P. 387–397.
  29. Magee J.C. Graft fibrosis in stable pediatric liver transplant recipients: What does it mean? // *Hepatology.* 2009. Vol. 49 (3). P. 726–728.
  30. Martinez O.M., Rosen H.R. Basic concepts in transplant immunology // *Liver Transplantation.* 2005. Vol. 11 (4). P. 370–381.
  31. Mazariegos G.V. Immunosuppression withdrawal after liver transplantation: what are the next steps? // *Transplantation.* 2011. Vol. 91. P. 697–699.
  32. Morelli A.E., Larregina A.T. Apoptotic cell-based therapies against transplant rejection: role of recipient's dendritic cells // *Apoptosis.* 2010. Vol. 15. P. 1083–1097.
  33. Movahedi Z., Holt C.D., Saab S. Liver transplant: a primer // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2010. Vol. 8 (2). P. 20–25.
  34. Natarajan S., Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells and myeloid-derived suppressor cells: potential for regulation and therapy of liver auto- and alloimmunity // *Immunobiology.* 2010. Vol. 215 (9–10). P. 698–703.
  35. Nath D.S., Basha H.I., Mohanakumar T. Anti-human leukocyte antigen antibody induced autoimmunity: role in chronic rejection // *Curr Opin Organ Transplant.* 2010. Vol. 15 (1). P. 16–20.
  36. Pearl J.P., Parris J., Hale D.A. et al. Immunocompetent T-cells with a memory-like phenotype are the dominant cell type following antibody-mediated T-cell depletion // *Am. J. of Transplantation.* 2005. Vol. 5. P. 465–474.
  37. Pham P-T., Lipshutz G.S., Kawahji J., Singer J.S. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) in renal transplantation // *Drug Design, Development and Therapy.* 2009. Vol. 3. P. 41–49.
  38. Reding R., Gras J., Truong D.Q. et al. The Immunological monitoring of alloreactive responses in liver transplant recipients: a review // *Liver Transplantation.* 2006. Vol. 12. P. 373–383.
  39. Riley J.L., June C.H., Blazar B.R. Human T regulatory cells as therapeutic agents: take a billion or so of these and call me in the morning // *Immunity.* 2009. Vol. 30 (5). P. 656–665.
  40. Rostaing L., Kamar N. mTOR inhibitor/proliferation signal inhibitors: entering or leaving the field? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23 (2). P. 133–142.

41. *Sampaio E.L., Freitas T.V., Galante N.Z. et al.* Alemtuzumab induction in kidney transplant recipients // *J. Bras. Nefrol.* 2010. Vol. 32. P. 89–97.
42. *Sanchez-Fueyo A., Strom T.B.* Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs // *Gastroenterology.* 2011. Vol. 140. P. 51–64.
43. *Schwartz M., Cohen I.R.* Autoimmunity can benefit self-maintenance // *Immunol Today.* 2000. Vol. 21 (6). P. 265–268.
44. *Seetharam A., Tiriveedhi V., Mohanakumar T.* Alloimmunity and autoimmunity in chronic rejection // *Curr. Opin Organ Transplant.* 2010. Vol. 15 (4). P. 531–536.
45. *Sewgobind V.D., van der Laan L.J., Kho M.M. et al.* The calcineurin inhibitor tacrolimus allows the induction of functional CD4CD25 regulatory T-cells by rabbit anti-thymocyte globulins // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. Vol. 161 (2). P. 364–377.
46. *Spada M., Riva S., Maggiore G. et al.* Pediatric liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 14–15 (6). P. 648–674.
47. *Starzl T.E., Lakkis F.G.* The Unfinished legacy of liver transplantation: emphasis on immunology // *Hepatology.* 2006. Vol. 43. P. 151–163.
48. *Starzl T.E.* Chimerism and tolerance in transplantation // *PNAS.* 2004. Vol. 101 (2). P. 14607–14614.
49. *Strick-Marchand H., Masse G.X., Weiss M.C., Di Santo J.P.* Lymphocytes support oval cell-dependent liver regeneration // *The Journal of Immunology.* 2008. Vol. 181. P. 2764–2771.
50. *Tao R., Hancock W.W.* Regulating regulatory T-cells to achieve transplant tolerance // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007. Vol. 6. P. 348–357.
51. *Waid T.H., Thompson J.S., Siemionow M.S., Brown A.* T10B9 monoclonal antibody: A short-acting nonstimulating monoclonal antibody that spares  $\gamma\delta$  T-cells and treats and prevents cellular rejection // *Drug Design, Development and Therapy.* 2009. Vol. 3. P. 205–212.
52. *Wiesner R.H., Demetris A.J., Belle S.H. et al.* Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome // *Hepatology.* 1998. Vol. 28. P. 638–645.

## ОСОБЕННОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ НАСОСОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА

*Иткин Г.П., Шохина Е.Г., Шемакин С.Ю., Попцов В.Н., Шумаков Д.В., Готье С.В.*

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В обзоре проведен сравнительный анализ методов и средств для длительной механической поддержки кровообращения с помощью имплантируемых насосов непрерывного и пульсирующего потока. Особое внимание уделено выбору оптимальных режимов работы насосов с учетом физических принципов взаимодействия стационарного потока крови с пульсирующей механикой камер сердца.

*Ключевые слова:* левожелудочковый обход, насосы пульсирующего потока, насосы непрерывного потока, скорость вращения ротора насоса, хроническая сердечная недостаточность.

## FEATURES OF LONG-TERM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT WITH CONTINUOUS-FLOW PUMP

*Itkin G.P., Shokhina E.G., Shemakin S.Y., Poptsov V.N., Shumakov D.V., Gautier S.V.*

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

In a review of the comparative analysis of methods and tools for long-term mechanical circulatory support with continuous flow and pulsatile flow implantable pumps. Particular attention is paid to the choice of the optimal modes of the operation of pumps based on the physical principles of the interaction between a the steady flow of blood to the pulsatile mechanics of the heart chambers.

*Key words:* Left ventricular bypass, pulsatile flow pump, continuous flow pump, rotor speed, chronic heart failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Применение методов механической поддержки кровообращения для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, особенно наиболее тяжелых ее форм, значительно возросло в течение последних 30 лет и в настоящее время стало стандартной терапией во многих центрах сердечно-сосудистой хирургии.

Системы левожелудочкового обхода (ЛЖО) с использованием насосов непрерывного потока (НП) развивались в течение последних 10–15 лет в связи с необходимостью применения относительно миниатюрных, более надежных и долговечных систем.

Хотя системы с насосами пульсирующего потока (ПП) обеспечивают более адекватную поддержку кровообращения, их большие размеры и ограниченный срок службы не могли гарантировать долгосрочный успешный прогноз.

Последние клинические исследования пациентов с ЛЖО с помощью насосов НП показали, что число осложнений, связанных с применением данных устройств, уменьшается, а выживаемость увеличивается, и насосы НП на сегодняшний день находят все большее применение для лечения пациентов с тяжелыми формами сердечной недостаточности, нуждающихся в длительной механической поддержке кровообращения [1–13].

*Статья поступила в редакцию 03.04.12 г.*

*Контакты:* Иткин Георгий Пинкусович, д-р биол. наук, зав. лабораторией биотехнических систем, профессор.  
Тел. 8 916 129 78 33, e-mail: georgeitkin@mail.ru

Большинство основных проблем практического применения являются общими как для систем ПП, так и для систем НП:

- выбор пациентов;
- особенности интраоперационного этапа, связанные с некоторыми особенностями пациента и сопутствующими заболеваниями;
- послеоперационное лечение пациента, в том числе оценка функции правого желудочка (ПЖ), мониторинг артериального давления;
- послеоперационное управление устройством;
- обучение пациентов;
- медикаментозная терапия;
- антикоагулянтная терапия;
- устранение неисправностей устройства.

Тем не менее имеется ряд существенных особенностей систем непрерывного потока, которыми они принципиально отличаются от систем пульсирующего потока и знание которых во многом может обеспечить успех данного вида терапии.

### СИСТЕМЫ ОБХОДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ НАСОСОВ НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА

Система НП представляет собой имплантируемый насос, с помощью перкутанного провода подключенный к внешнему модулю управления и модулю автономного или сетевого питания (рис.).

Преимуществом систем НП является их небольшой вес и габариты по сравнению с имплантируе-

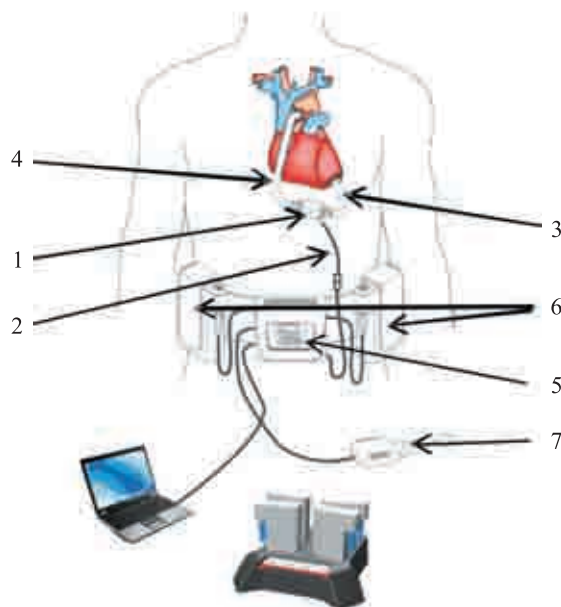


Рис. Состав системы насоса непрерывного потока: 1 – насос; 2 – перкутанный кабель питания и управления; 3 – входная канюля; 4 – искусственный сосудистый протез; 5 – внешний модуль управления; 6 – модули автономного энергоснабжения; 7 – модуль сетевого энергоснабжения

мыми пульсирующими насосами. Кроме того, они бесшумны и создают минимальные вибрации. Данные характеристики позволяют использовать эти насосы у пациентов с небольшими размерами тела.

Существенным преимуществом также является больший ресурс насосов НП (отсутствие клапанов, эти насосы имеют единственную движущуюся часть – ротор насоса), больший комфорт для пациентов и лучшее качество жизни. Перечисленные преимущества систем НП позволяют пересмотреть и стратегию выбора пациентов, особенно полагая, что более длительный ресурс работы систем НП позволит использовать их для постоянной имплантации пациентам (destination therapy) [14, 15], которым по разным причинам трансплантация сердца противопоказана.

Последние исследования показывают, что таким пациентам можно продлить жизнь на 6–9 лет [16], а с дальнейшим повышением надежности систем НП срок жизни пациентов может быть сопоставим со средним сроком жизни пациентов с пересаженным сердцем. В отличие от систем пульсирующего потока основной гидродинамической характеристикой насосов НП является разгрузка ЛЖ в течение всего сердечного цикла. При этом пульсация артериального давления значительно снижается или исчезает полностью. Однако большой клинический опыт показывает, что в условиях малопульсирующего или неппульсирующего потока система кровообращения может адекватно обеспечивать потребности организма [17, 18].

Тем не менее пользователи систем механической поддержки кровообращения должны понимать фундаментальные отличия пульсирующих и неппульсирующих насосов, особенно в условиях длительной имплантации в качестве «моста» к трансплантации сердца, «моста» к восстановлению пораженного миокарда, для постоянной имплантации (destination therapy) пациентам для продления жизни. В табл. 1 приведены основные отличия двух типов насосов.

Рассмотрим особенности имплантации и послеоперационного периода систем НП.

Хотя основные *этапы имплантации насосов НП* во многом схожи с имплантацией насосов ПП, однако необходимо понимать, что различия в физических принципах формирования потока крови определяют и различия в процессах запуска и управления насосом. Кроме того, отличия в характере потока крови определяют требования к конструкции и расположению входных и выходных канюль насоса. В частности, из-за небольших размеров насосы НП могут размещаться интраперикардиально, что требует изменения топографии, особенно входной канюли. Диаметры входных и выходных канюль насосов НП также могут быть меньше, чем у насосов ПП,

Таблица 1

**Сравнение систем вспомогательного кровообращения пульсирующего и непрерывного потока**

Характеристики	Системы насосов пульсирующего потока	Системы насосов непрерывного потока
Размер	Большой; имплантируемые компоненты могут применяться только на крупных пациентах	Маленький; имплантируемые компоненты могут применяться на пациентах независимо от массы тела
Производительность	До 10 л/мин	До 10 л/мин
Тип насоса	Мешотчатый или диафрагмальный	Центробежный или осевой
Имплантация	Экстракорпорального или интракорпорального типа (поддиафрагмальное расположение)	Экстракорпорального или интракорпорального типа (перикардальное или поддиафрагмальное расположение)
Основные гемодинамические характеристики	Периодическая разгрузка ЛЖ Пульсирующее артериальное давление Асинхронная работа с сердцем	Постоянная разгрузка ЛЖ Слабопульсирующее или неппульсирующее артериальное давление
Регуляторные характеристики	Зависимость от преднагрузки	Зависимость от пред- и постнагрузки
Параметры механического потока	Автоматическая (при постоянном ударном объеме) или фиксированная частота сокращений	Постоянная скорость вращения ротора

поскольку пульсирующий поток для уменьшения гидродинамических потерь требует их увеличения.

С другой стороны, относительно постоянный забор крови из ЛЖ насосом непрерывного потока на протяжении всего сердечного цикла при больших скоростях может привести к разрежению в полостях ЛЖ, и соответственно, к нарушению стабильности потока и его снижению. Для насосов НП чрезвычайно важно по сравнению с насосами ПП в процессе имплантации исходное размещение и фиксация в полости ЛЖ входной канюли. Любое угловое смещение канюли к межжелудочковой перегородке или свободной стенке ЛЖ может вызвать ее обструкцию. Поэтому на этапе размещения входной канюли и в дальнейшем на этапе запуска насоса важным инструментом для имплантации насосов НП является транспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ). С ее помощью можно оценить не только оптимальное положение входной канюли, но и наличие воздуха в ЛЖ и сосудистом протезе при заполнении насоса, объема камер сердца и положение межжелудочковой перегородки при выборе начальной скорости вращения ротора насоса.

Процесс заполнения насоса и канюль кровью, процесс удаления воздуха также отличается от аналогичных процессов для насосов ПП и требует оптимизации производительности насоса. Особенно важным является процесс перехода от искусственного кровообращения (если используется) к выбору скоростного режима насоса. На этом этапе использование накидного ультразвукового датчика расхода (Transonic Inc., USA) на выходном сосудистом протезе поможет зафиксировать установленный режим работы насоса до закрытия грудной клетки.

Оптимальное задание скорости вращения ротора выполняется в операционной до удаления транспищеводного датчика ЭхоКГ, когда сердечный индекс и размер ЛЖ находятся в пределах нормы и

нет сдвига межжелудочковой перегородки (вправо или влево). Диапазон скорости вращения ротора, который используется для поддержки ЛЖ, определяется, когда гемодинамические условия стабильны (т. е. ОЦК в норме, вазоактивные и инотропные лекарства не используются).

При этом для установки оптимальной скорости рекомендуется следующий протокол [19].

• **Определение нижней границы скорости насоса**

Начиная с первоначально установленного значения скорость постепенно снижают до момента открытия аортального клапана в каждом сердечном цикле. У некоторых пациентов с плохой функцией ЛЖ аортальный клапан может не открыться. При этом установка нижнего значения скорости может быть произведена до момента нарастания давления заклинивания и увеличения сердечного индекса до 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>.

• **Определение верхней границы скорости насоса**

Начиная с определенного значения нижней границы скорость постепенно увеличивают, пока пульсовое давление не достигнет 10–15 мм рт. ст. Сердечный индекс при этом увеличивается, а давление заклинивания уменьшается.

• **Установка оптимальной скорости насоса**

Зная границы нижнего и верхнего пределов, устанавливают скорость между этими границами, руководствуясь необходимостью максимальной разгрузки ЛЖ и получением слабопульсирующего АД (с периодическим открытием аортального клапана).

Ранний *послеоперационный период* ведения пациентов с насосами НП во многих аспектах не отличается от применения систем ПП. Это прежде всего касается антикоагулянтной терапии и профилактики инфекции.

Основной гемодинамический эффект насосов НП состоит в увеличении диастолического артериаль-

ного давления (АД) и потока [20]. Так как эти насосы перекачивают кровь постоянно в течение всего сердечного цикла, аортальный поток существует во время диастолы, когда нормальный пульсирующий поток отсутствует. Когда скорость насоса увеличивается, диастолическое АД также увеличивается, при этом систолическое АД остается постоянным, и следовательно, пульсовое АД уменьшается. Пульсовое АД зависит от сократимости ЛЖ, внутрижелудочкового объема, пред- и постнагрузки и скорости насоса.

В отличие от пульсирующих насосов величина сердечного выброса с насосом НП, поддерживаемая скоростью насоса, определяется не только преднагрузкой, но и постнагрузкой или системным сосудистым сопротивлением. С увеличением постнагрузки для поддержания кровотока необходимо увеличивать скорость вращения ротора насоса, что сопряжено с увеличением потребляемой мощности. Поэтому желательно поддерживать среднее АД в пределах 70–80 мм рт. ст. за счет вазоактивных, инотропных медикаментов и объема циркулирующей жидкости.

Тем не менее для достижения эффекта максимальной разгрузки миокарда необходимо увеличивать производительность насоса за счет увеличения скорости насоса до получения пульсового АД в пределах 10–20 мм рт. ст. В этом режиме аортальный клапан может открываться один раз в течение нескольких циклов. Это условие важно с точки зрения профилактики тромбоза аортального клапана и спаечных процессов створок клапана, которые могут иметь место в режиме отсутствия пульсаций в аорте [21, 22].

Пациенты с насосами НП требуют особого внимания по отношению функции правого желудочка (ПЖ). В частности, при превышении значений скорости выше оптимальной межжелудочковая перегородка может сместиться вправо, что уменьшит вклад межжелудочковой перегородки в ударный объем ПЖ. Кроме того, из-за увеличения объема (диаметра) ПЖ, согласно закону Лапласа, увеличится напряжение стенки ПЖ, что может сказаться на функции ПЖ.

Одним из наиболее информативных показателей для предсказания недостаточности ПЖ является индекс ударной работы (ИУР) [23], который оценивает количественную меру способности ПЖ генерировать давление и расход и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИУР (мм рт. ст.} \times \text{мл/м}^2\text{)} = \{ [ \text{Рлег} - \text{ЦВД} ] \times \text{УО} \} / \text{ПТ},$$

где ПТ – поверхность тела (м<sup>2</sup>),

УО – ударный объем (мл),

ЦВД – центральное венозное давление (мм рт. ст.),

Рлег – среднее давление легочной артерии (мм рт. ст.).

Низкий предоперационный ИУР прогнозирует длительное применение инотропных лекарственных средств или установки временного правожелудочкового обхода.

## АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В отличие от антикоагулянтной терапии (АКТ) при использовании насосов ПП, которая достаточно минимальна из-за надежного промывания камер насоса практически независимо от режима его работы, АКТ при использовании насосов НП требует более тщательного контроля. Например, снижение производительности насоса ниже 3 л/мин может привести к образованию тромбов в насосе, если не увеличить дозировку препаратов АКТ.

Тем не менее результаты последних многочисленных клинических исследований системы HeartMate II, Thoratec Co, США [24–26] показали, что требования к АКТ могут быть снижены по сравнению с агрессивной АКТ, используемой в первых клинических исследованиях. Ранее АКТ была направлена для достижения целевой МНО в пределах 2,5–3,5 [27, 28]. Однако впоследствии результат клинических исследований показал, что вероятность тромбоза намного меньше, чем случаи кровотечения, которые остаются одним из наиболее частых осложнений.

Другие работы подтвердили эти данные, в результате которых в дальнейшем дозировку препаратов АКТ уменьшили в большинстве центров для достижения целевого МНО в пределах 1,5–2,5.

В табл. 2 представлена рекомендуемая АКТ при использовании HeartMate II.

## ЭКСПЛУАТАЦИЯ СИСТЕМЫ НАСОСА НЕПРЕРЫВНОГО ПОТОКА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ПАЦИЕНТА ИЗ КЛИНИКИ

Так же как и при выписке из клиники с системами ПП, понимание принципа работы системы НП и знание характеристик компонентов системы является необходимым условием для безопасности пациента. Пациенты и члены их семьи должны строго выполнять рутинные мероприятия по эксплуатации и самостоятельному уходу за системой НП. Так как насос НП не содержит клапанов, то остановка насоса может привести к обратному потоку крови из аорты в ЛЖ. Поэтому при использовании систем непрерывного потока необходимо избегать отключения энергопитания, которое может привести к остановке насоса и вызвать серьезные осложнения, особенно у тех пациентов, которые зависимы от работы устройства. В этих критических ситуациях, зависящих от постоянного источника питания, пациент должен правильно выполнять процедуры

Таблица 2

**Послеоперационная антитромбогенная терапия для HeartMate II**

Период времени	Действия
Перед тем как покинуть операционную	Полностью отменить АКТ (на 12–24 часа)
Послеоперационный период (первый день)	В общем никаких действий не предпринимать. Пациентам по специальным показаниям (таким как фибрилляция предсердий, предыдущий тромбоз аневризмы ЛЖ или предсердия, низкий поток ЛЖО) должна быть установлена соответствующая АКТ.
2–5-й день	Если нет заметного кровотечения и был удален дренаж, начинать терапию варфарином при уровне МНО от 1,5 до 2,5. Также начинать давать аспирин в дозах от 81 до 325 мг в день.
Длительная поддержка	Регулярный прием аспирина и варфарина.

переключения между источниками питания и оценивать уровень заряда аккумуляторных батарей.

Другой характеристикой насосов НП, отличающейся от насосов ПП, является то, что они могут генерировать большое отрицательное давление на входе насоса, которое в результате может вызвать сдвиг перегородки или коллапс ЛЖ и обструкцию входной канюли. Поэтому должна производиться оценка безопасной скорости во время проведения ЭхоКГ при регулярных визитах в клинику. Изменение формы и функции ЛЖ и физиологической реакции пациента на изменение скорости будут определять заданную скорость насоса.

Профилактика инфекции и иммобилизация перкутанного кабеля питания является основой длительной выживаемости пациентов как с системой ПП, так и с системой НП. Тем не менее инфекция через перкутанный кабель и большую внешнюю поверхность насоса ПП, контактирующую с внутренними тканями организма, явилась наиболее частым и серьезным осложнением при использовании этих систем [29, 30]. Именно данный фактор ограничивал 2-летнюю выживаемость с насосами ПП только 23% [31]. Поэтому одним из существенных отличий насосов НП, позволившим значительно увеличить выживаемость пациентов, было уменьшение количества инфекционных осложнений из-за уменьшения диаметра перкутанного кабеля и, следовательно, площади подкожной ткани, сросшейся с велюровой оболочкой, что потенциально способствовало уменьшению площади для проникновения инфекции. Дополнительным преимуществом насоса НП являлось уменьшение контакта наружной поверхности насоса с окружающими тканями организма по сравнению с насосами ПП.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ клинического применения показывает, что насосы непрерывного потока обеспечивают лучшую выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью, чем насосы пульсирующего потока. Это связано прежде всего с их большим

ресурсом и надежностью. Хотя имеется много общих аспектов, касающихся процессов имплантации, запуска и последующей эксплуатации автономных систем пульсирующего или непрерывного потока, отличие в физических принципах формирования неппульсирующего потока и его взаимодействия с пульсирующим характером сердечного выброса требует оптимизации алгоритмов управления насосами непрерывного потока для достижения максимального эффекта разгрузки миокарда и минимизации возможных осложнений. На основании проведенного анализа большого клинического материала по применению имплантируемых насосов непрерывного потока в статье сформулированы основные практические рекомендации по их применению.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Slaughter M.S., Rogers J.G., Milano C.A., Russell S.D. et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2241–2251.
2. *John R.* Current axial-flow devices – the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20. P. 264–272.
3. *Fang J.C.* Rise of the machines – left ventricular assist devices as permanent therapy for advanced heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1–3.
4. *Frazier O.H., Jacob L.P.* Small Pumps for Ventricular Assistance: Progress in Mechanical Circulatory // *Cardiol. Clin.* 2007. P. 253–256.
5. *John R., Naka Y., Smedira N.G., Starling R., et al.* Continuous flow left ventricular assist device outcomes in commercial use compared with the prior clinical trial // *Ann. Thorac. Surg.* 2011 Oct. Vol. 92 (4). P. 1406–1413.
6. *Pagani F.D., Miller L.W., Russell S.D. et al.* Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 312–321.
7. *Fonarow G.C., Heywood J.T. et al.* Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalisations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Am. Heart. J.* 2007. Vol. 153 (6). P. 1021–1028.



8. *Feller E.D., Sorensen E.N., Haddad M. et al.* Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83 (3). P. 1082–1088.
9. *Miller L.W., Pagani F.D., Russell S.D. et al.* Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 885–896.
10. *Pagani F.D., Miller L.W., Russell S.D. et al.* Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 312–321.
11. *Radovancevic B., Vrtovec B., de Kort E. et al.* End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2007. Vol. 26 (8). P. 815–818.
12. *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. 1227–1234; discussion 34–35.
13. *Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J. et al.* Right Heart Dysfunction After Left Ventricular Assist Device Implantation: A Comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II Devices // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 832–840.
14. *Westaby S., Siegenthaler M., Beyersdorf F. et al.* Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010 Feb. Vol. 37 (2). P. 350–356.
15. *Lietz K.* Destination Therapy: Patient Selection and Current Outcomes // *J. Card. Surg.* 2010. Vol. 25. P. 462–471.
16. *Westaby S., Frazier O.H., Banning A.* Six Years of Continuous Mechanical Circulatory Support // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355 (3). P. 326–328.
17. *Garatti A., Bruschi G., Colombo T., Russo C. et al.* Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Vol. 34. P. 275–280.
18. *Feller E.D., Sorensen E.N., Haddad M. et al.* Clinical outcomes are similar in pulsatile and nonpulsatile left ventricular assist device recipients // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 83 (3). P. 1082–1088.
19. *Slaughter M.S., Pagani F.D., Rogers J.G. et al.* Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2010 Apr. Vol. 29 (4 Suppl). P. S1–39.
20. *Myers T.J., Bolmers M., Gregoric I.D., Kar B., Frazier O.H.* Assessment of arterial blood pressure during support with an axial flow left ventricular assist device // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2009. Vol. 28. P. 423–427.
21. *Mudd J.O., Cuda J.D., Halushka M. et al.* Fusion of aortic valve commissures in patients supported by a continuous axial flow left ventricular assist device // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2008. Vol. 27. P. 1269–1274.
22. *Letsou G.V., Connelly J.H., Delgado R.M. et al.* Is native aortic valve commissural fusion in patients with long-term left ventricular assist devices associated with clinically important aortic insufficiency? // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2006. Vol. 25. P. 395–399.
23. *Ochiai Y., McCarthy P.M., Smedira N.G. et al.* Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 1198–202.
24. *Struber M., Sander K., Lahpor J. et al.* HeartMate II left ventricular assist device; early European experience // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008. Vol. 34. P. 289–294.
25. *Amir O., Bracey A.W., Smart F.W. et al.* A successful anticoagulation protocol for the first HeartMate II implantation in the United States // *Tex. Heart. Inst. J.* 2005. Vol. 32. P. 399–401.
26. *John R., Kamdar F., Liao K. et al.* Low thromboembolic risk for patients with the HeartMate II left ventricular assist device // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 136. P. 1318–1323.
27. *Frazier O.H., Delgado R.M., Kar B. et al.* First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report // *Tex. Heart. Inst. J.* 2004. Vol. 31. P. 157–159.
28. *Frazier O.H., Myers T.J., Jarvik R.K. et al.* Research and development of an implantable axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. Suppl. 3. P. S125–S132.
29. *Westaby S., Jarvik R., Freeland A. et al.* Postauricular percutaneous power delivery for permanent mechanical circulatory support // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002. Vol. 23. P. 977–983.
30. *Siegenthaler M.P., Martin J., Pernice K. et al.* The Jarvik 2000 is associated with less infections than the HeartMate left ventricular assist device // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 23. P. 748–754.
31. *Saleem Haj-Yahia S., Birks E.J., Rogers P. et al.* Midterm experience with the Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device // *J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery.* 2011. Vol. 134 (1201). P. 199–203.

## МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ: РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

*Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермакова Л.П., Габриэлян Н.И.*  
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»  
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах противоинфекционной функции системы врожденного иммунитета, основанные на ведущей роли Toll-подобных рецепторов (TLR) в распознавании патогенов, трансдукции сигнала и каскада молекулярных внутриклеточных процессов, включая реализацию воспалительной реакции и начальных этапов адаптивного ответа. Приведен анализ влияния дефектов взаимодействия TLR и патогенов на развитие патологических процессов в организме. Обсуждена ведущая роль TLR в формировании ответной реакции врожденного иммунитета на патоген и возможности ее контролирования в условиях индуцированной супрессии адаптивного иммунитета при трансплантации.

*Ключевые слова: врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы, трансплантация органов.*

## MECHANISMS OF ANTIINFECTIOUS FUNCTIONS OF INNATE IMMUNITY: ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS

*Suskov S.I., Glebova M.V., Suskova V.S., Onischenko N.A., Ermakova L.P., Gabrielyan N.I.*  
Academian V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,  
Moscow

This review describes the main role of toll-like receptors of innate immunity for pathogen recognition; signaling; production of inflammatory response. Also Interrelation of innate and adaptive Immunity in conditions of pathology and organ transplantation were considered.

*Key words: innate immunity, toll-like receptor, organ transplantation.*

Проблемы инфекционных заболеваний, по данным ВОЗ (2009 г.), остаются одной из главных причин летальности среди населения всех стран. Вслед за новейшими технологиями в кардиохирургию и трансплантологию XXI века перешли и проблемы послеоперационных инфекционных осложнений [11], снижающих результативность проводимых операций.

Прогресс в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии, клеточной биологии привел к накоплению новых данных о механизмах развития инфекционной патологии, возможности своевременной, более точной диагностики и прогнозирования инфекций, совершенствования способов их профилактики.

В настоящее время является общепризнанным существование двух основных типов защитной реакции организма: врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета, обеспечивающих формирование резистентности к инфекции и направленных на распознавание и элиминацию патогена и его компонентов [18]. Последнее время все большее подтверждение получает гипотеза С. Janeway (1989) об исключительной важности системы врожденного иммунитета – первой линии защиты от патогенов – и реализации начальных стадий адаптивного иммунитета [30], что делает изучение врожденного иммунитета на новом этапе одной из наиболее актуальных проблем фундаментальной и клинической иммунологии.

*Статья поступила в редакцию 09.04.12 г.*

*Контакты: Сусков Сергей Игоревич, к. б. н, ст. науч. сотр. лаборатории иммунодиагностики и иммунокоррекции.*

*Тел.: +7 (916) 886-36-86, +7 (499) 196-26-61, e-mail: sis\_tio@mail.ru*

Врожденный иммунитет реализуется через клеточные и гуморальные факторы, которые либо уже предсуществуют (в процессе онтогенеза), либо быстро (через несколько минут/часов) индуцируются после внедрения инфекции. Важными его компонентами являются рецепторы, распознающие патогены и активирующие защитные реакции, которые в процессе жизни не изменяются, генетически контролируются и передаются по наследству [18].

В то время как эффекторный механизм врожденного иммунитета, проявляющийся активацией фагоцитоза и развитием воспалительного ответа, хорошо изучены [19], мембранные рецепторы миеломоноцитарных клеток – основных клеток врожденного иммунитета, обеспечивающих первичное распознавание различных типов патогенов, – стали известны только в последние годы [20, 36].

Эти молекулярные мембранные структуры, названные Toll-подобными мембранными рецепторами (TLR – Toll Like Receptor) млекопитающих [39] по аналогии с Toll-белками насекомых [34], являются одной из древних эволюционных консервативных рецепторных и сигнальных систем, служащих для первичного распознавания различных типов патогенов и активации защитных реакций, и относятся к группе паттерн(образ)распознающих рецепторов (ППР) [37].

## ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

У человека Toll-рецепторы представляют собой семейство молекул, состоящее из одиннадцати индивидуальных рецепторов, обозначаемых как TLR-1, TLR-2 и т. д. (табл. 1).

Все известные TLR являются одноцепочечными трансмембранными полипептидами со сходным строением: внеклеточная N-концевая область, ответственная за связывание патогена → трансмембранная зона → внутриклеточная часть, представленная TIR-доменом [38], которая представляет собой C-концевой консервативный участок TLR, ответственный за передачу активационного сигнала.

Все ППР разделены на три группы: 1) клеточные мембранные рецепторы; 2) цитоплазматические рецепторы; 3) растворимые молекулы/рецепторы, циркулирующие в плазме крови. Клетки млекопитающих экспрессируют мембранные ППР двух типов: 1) рецепторы, обеспечивающие проведение внутриклеточного активационного сигнала, к которым относятся TIR; 2) мембранные рецепторы, только связывающие патоген (лиганд) в виде мембранной или растворимой формы без проведения

Таблица 1

TLR, лиганды и акцессорные молекулы [20]

TLR	Акцессорные молекулы	Лиганды (PAMP)	Патогены
Основные: TLR-2	CD11/CD18, CD14, MD2, формирует гетеродимеры с TLR-1 либо с TLR-6	Липопроотеины, липопептиды, пептидогликаны, липотейхоевая кислота, зимозан, порины, липоарабиноманнан, гликолипиды, атипичные ЛПС, GPI-связанные белки, цитомегаловирус	Грамположительные бактерии, грибы, цитомегаловирус, паразиты, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Treponema maltophilum</i> , <i>Trypanosoma Cruzi</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Leptospira interrogans</i>
TLR-3 TLR-4	CD14, MD2, LBP	Двуспиральная вирусная РНК ЛПС, белок теплового шока 60 из хламидий, F-протеин респираторно-синцитиального вируса (?), таксол, белки микобактерий	Вирусы Грамотрицательные бактерии, хламидии, респираторно-синцитиальный вирус (?), <i>M. tuberculosis</i>
TLR-5		Флагеллин	<i>Salmonella</i> и другие бактерии
TLR-7		Одноцепочечная РНК	Вирусы
TLR-8		То же	– // –
TLR-9		Бактериальная CpG ДНК, ДНК герпес-вирусов	Бактерии, герпесвирусы
TLR-10		Неизвестно	Неизвестно
TLR-11 (не выявлен у человека)		Неизвестно	Уропатогенные бактерии
Вспомогательные: TLR-1	Гетеродимеры с TLR-2	Триациллипептиды	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
TLR-6	То же	Диациллипептиды, липотейхоевая кислота, зимозан	<i>Mycoplasma</i> , грамположительные бактерии, грибы

сигнала (например, рецептор CD14 на моноцитах, который только связывается с пептидогликанами, но не проводит сигнал внутрь клетки).

Общие для многих микроорганизмов сходные молекулярные структуры компонентов различных патогенов (патогенассоциированные молекулярные паттерны/участки – PAMP) [39] кардинально отличаются от молекулярных структур клеток организма, консервативны и не подвергаются мутационным изменениям, что позволяет системе врожденного иммунитета распознавать «чужие» структуры минимальным числом требуемых закодированных в геноме человека распознающих рецепторов (ППР). Такими консервативными молекулярными структурами (паттернами), общими для определенного класса патогенов и абсолютно необходимыми для обеспечения жизнедеятельности микроорганизма, являются липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий; пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, флагеллин; вирусная двуспиральная РНК; богатая CpolyG – последовательностями ДНК бактерий [43].

Все TLR обладают своими особенностями экспрессии на различных типах клеток [42, 45] и обеспечивают их готовность к распознаванию патогена, сохраняя одновременно возможность усиления воспалительного ответа: TLR-1 экспрессирован практически на всех типах лейкоцитов, TLR-3, связывающий вирусную двухспиральную РНК, – в основном на NK-клетках, участвующих в противовирусном ответе, и на дендритных клетках (ДК). TLR-2 и TLR-4, связывающие бактериальные патогены, экспрессированы одинаково на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и ДК, а также на эндотелии, гепатоцитах и эпителиальных клетках кишечника, респираторного и урогенитального тракта (зонах внедрения патогена), что играет существенную роль в развитии местной воспалительной реакции. Каждый TLR кодируется собственными генами.

Таким образом, распознающие рецепторы (ППР) миеломоноцитарных клеток представляют собой группу различных по строению и происхождению молекул, обладающих способностью взаимодействовать с общими жизненно важными участками патогена (PAMP) с целью их прямой нейтрализации или запуска каскада провоспалительных реакций, направленных на блокирование жизнедеятельности, дезинтеграции и удаления патогена из организма.

Открытие TLR позволило по-новому взглянуть на всю систему формирования и регуляции защитных реакций [39]. Как видно из табл. 1, в отличие от других рецепторов клеточные TLR лейкоцитов оказались молекулами, способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия прак-

тически с любыми типами микроорганизмов и стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета.

### МЕХАНИЗМ TLR-РАСПОЗНАВАНИЯ ПАТОГЕНОВ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ СИГНАЛА ПОСЛЕ ЕГО АКТИВАЦИИ

Взаимодействие TLR с патогеном *in vivo* возможно только после разрушения фагоцитированной бактерии, либо после их лизиса под действием факторов системы комплемента, свободных форм кислорода и др.

В случае LPS возможность взаимодействия с рецепторным комплексом TLR-4 наступает после освобождения липида А (токсической составляющей LPS) из клеточной стенки после разрушения полисахаридной капсулы бактериальных клеток во время клеточного деления или их гибели под действием бактерицидных факторов, в том числе антибиотиков. TLR-4 формирует высокоаффинный комплекс для распознавания LPS с участием акцессорных молекул CD14 и MD2 [20, 38] (рис.).

LPS сначала связывается в плазме крови или межклеточном пространстве с LBP-связывающим белком, который переносит его к мембранному рецептору CD14, или сразу с растворимой формой sCD14. Однако мембранная форма sCD14 представлена очень коротким внутриклеточным участком, не имеющим сайтов фосфорелирования и других возможностей проведения активационного сигнала. Для передачи сигнала внутрь клетки требуется формирование рецепторного комплекса TLR с помощью акцессорной молекулы MD2 и его активации, а также димеризация TLR, и это правило распространяется на все типы TLR [38].

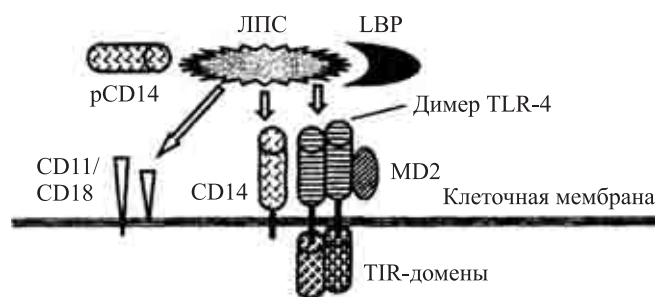


Рис. Схема взаимодействия LPS с рецепторным комплексом TLR-4 [20].

LPS – липополисахарид грамотрицательных бактерий; LBP – LPS-связывающий белок; pCD14 – растворимая форма рецептора CD14; CD11/CD18 и MD2 – акцессорные молекулы; TIR – внутриклеточный домен

TLR могут также распознавать и эндогенные лиганды, появляющиеся в результате развития воспаления и/или повреждения тканей, такие как домен А-белка внешнего клеточного матрикса фибронектина и белки теплового шока. После связывания соответствующих лигандов все TLR димеризуются и претерпевают конформационные изменения, необходимые для освобождения сайтов взаимодействия с клеточными адапторными молекулами в TIR-домене и запуске каскада передачи сигнала. TIR-домен непосредственно взаимодействует с адапторной молекулой MyD88, нужной для привлечения киназ, освобождения димера NFκB и его транслокацией в ядро. NFκB прямо связывается с промоторными участками ряда генов молекул, активирующих и регулирующих развитие воспалительной реакции, включая гены цитокинов [26].

Разные патогены после взаимодействия своих РАРМ со специфическими TLR могут вызывать развитие одинакового универсального пути активации воспалительного ответа по рассмотренному механизму, что свидетельствует о большом сходстве строения внутриклеточных участков, необходимых для проведения активационного сигнала. В настоящее время описаны два принципиально различающихся сигнальных пути: 1) активация раннего провоспалительного ответа с участием TLR-2, 4, 5, 7, 9 и внутриклеточной молекулы MyD88 и киназ; 2) MyD88-независимый сигнальный путь активации противовирусного ответа и позднего провоспалительного ответа с участием TLR-3 и TLR-4 и молекул внутриклеточного сигнального каскада. Как видно, TLR-4 является уникальным рецептором, одинаково эффективно участвующим в реализации обоих путей клеточной активации, что объясняет, почему именно LPS служит таким мощным провоспалительным медиатором, вызывающим развитие системной воспалительной реакции и септического шока [28, 29].

Таким образом, проведение активационного сигнала от разных TLR может приводить к развитию разных вариантов защитных реакций [32].

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ TLR С ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ**

Еще в конце XX века N. Gay и F. Keith [27] была выявлена высокая степень гомологии внутриклеточного участка TLR с аналогичным участком рецептора IL-1 и пространственной организации TIR-доменов, а также сходство внутриклеточных сигнальных путей для активации воспалительной реакции (уникальных экстраклеточных участков, распознающих только специфические лиганды и го-

мологичные внутриклеточные структуры, представленные TIR-доменом). В настоящее время показано, что TLR ответственны за активацию синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α и др.): TLR запускают программу внутриклеточного сигнала активации, повторяющего передачу сигнала от IL-1 благодаря сходству их TIR-доменов, что необходимо для усиления внутриклеточного сигнала к развитию защитной воспалительной реакции. Аналогичные параллели можно провести и для другого сильнеешего провоспалительного цитокина TNF-α [22].

Активация клеток после взаимодействия патогена с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Главные защитные механизмы, развивающиеся в результате клеточной активации через TLR, представлены в табл. 2.

Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие воспалительной реакции, и расширение активации различных типов клеток (лейкоциты, ДК, Т- и В-лимфоциты, NK и др.) для поддержания и регуляции воспаления, приводящих к уничтожению и элиминации патогена. Вслед за этим происходит активация противовоспалительных сигналов, нужных для завершения воспаления, нормализации гомеостатического равновесия и развития репаративных процессов, а также предупреждения гиперреактивности и повреждения собственных тканей. Это приводит к усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, IL-13) и появлению регуляторных CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Однако если противовоспалительные цитокины индуцируются слишком рано, это может вызвать состояние иммуносупрессии.

TLR также имеют немаловажное значение для регуляции начальных этапов развития приобретенного иммунитета. В первую очередь это касается регуляции функций дендритных клеток (ДК). Программа активации и дифференцировки ДК запускается только после встречи с патогеном и стимуляции через TLR. У человека разные типы ДК (миелоидные и плазмацитоидные) различаются по способности отвечать на разные патогены вследствие различной экспрессии TLR. При этом происходит три принципиальных события, связанных с активацией и дифференцировкой ДК и служащих своеобразным мостом к развитию приобретенного иммунитета: 1) фагоцитоз, процессинг и презентация антигенов; 2) индукция экспрессии костимуляторных молекул CD40, CD80 и CD86; 3) секреция цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток [20].

В настоящее время уточняется роль отдельных TLR в дифференцировке Т-хелперов 1-го и 2-го ти-

Таблица 2

**Функции клеток, активируемые в результате взаимодействия молекулярных паттернов патогенов с TLR [20]**

№ п/п	Функции клеток	Роль в защитных реакциях
1	Индукция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО	Активация местного воспаления и системного острофазового ответа
2	Индукция синтеза ИФН типа 1	Противовирусная защита
3	Индукция синтеза и экспрессии рецепторов ИЛ-8 и других хемокинов	Привлечение различных типов клеток в очаг воспаления и миграция в лимфоидные органы
4	Активация NO-синтазы	Уничтожение патогенов
5	Синтез свободных форм кислорода	То же
6	Активация циклооксигеназы и липооксигеназы	Синтез низкомолекулярных медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов)
7	Индукция синтеза цитокинов семейства ИЛ-12	Дифференцировка Т-лимфоцитов
8	Индукция дифференцировки ДК	Усиление представления антигенов и индукция дифференцировки Т-лимфоцитов
9	Индукция экспрессии антигенов гистосовместимости и костимуляторных молекул CD40, CD80/CD86 (B7)	То же

пов. Судя по имеющимся данным, TLR-4 вызывает дифференцировку Т-хелперов типа 1, а активация TLR-2 – Т-хелперов типа 2, то есть специфические TLR врожденного иммунитета в зависимости от типа патогена могут направлять пути определенных вариантов в развитии приобретенного иммунитета [32].

### **РОЛЬ TLR В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Нарушение механизмов регуляции врожденного иммунитета играет решающую роль в развитии ряда заболеваний человека, главным образом таких, при которых воспаление является ключевым фактором патогенеза [31]. Накапливается все больше сведений о патологиях, связанных с нарушением активации клеток за счет дефектов взаимодействия Toll-подобных рецепторов и патогенов. В частности, нарушения активации клеток с участием TLR имеют значение при инфекционных заболеваниях, сепсисе, атеросклерозе, некоторых иммунопатологических процессах и др. Показано, что с возрастом уровень экспрессии TLR падает, чем может объясняться сниженная иммунологическая реактивность у пожилых людей [19]. Дефекты в системе TLR: нарушение распознавания лигандов, экспрессии TLR, трансдукции сигнала, выработки эффекторных молекул, а также полиморфизм генов TLR, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях многочисленных авторов [1, 3, 4, 10, 13, 14], могут приводить к развитию тяжелых инфекционных заболеваний. В последние годы патогенетическая роль TLR подтверждена у больных сепсисом и менингитом, при аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе, аллергопатологиях, вирусных заболеваниях, иммунопатологиях и др. Показано также,

что выявленные дефекты молекул, участвующих в трансдукции сигнала TLR (например, у больных с дефектом гена, кодирующего IRAK4-киназу), лежит в основе повышенной восприимчивости к инфекции. Известны дефекты в системе TLR у больных с первичным иммунодефицитом (нарушение антителообразования), острого переменного иммунодефицита (дисбаланс выработки TNF- $\alpha$ , IL-12, IFN- $\alpha$  на стимуляцию лигандами (LPS) экспрессии TLR-2 и TLR-4, что свидетельствует о новых молекулярных дефектах в системе врожденного иммунитета [7–10] и позволяет уточнить его иммунопатогенез [14–16] при различных соматических патологиях [5, 6, 11].

В процессе клинических исследований разработаны и внедрены в практику новые подходы для оценки функционального состояния системы Toll-подобных рецепторов, основанные на изучении экспрессии генов TLR, транскрипционных факторов, эффекторных молекул и т. д., что позволяет снизить уровень осложнений и контролировать эффективность патогенетической терапии [6, 12, 16].

### **ЗНАЧЕНИЕ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

Способность Toll-подобных клеточных рецепторов (TLRs) обеспечивать связь между распознаванием патогена/антигена и развитием воспаления, а также между врожденным и приобретенным иммунитетом, определило их важную роль при аллотрансплантации органов [23].

Острое отторжение, которое занимает одну из ключевых позиций при пересадке жизненно важных органов, является ответом иммунной системы реципиента на чужеродные антигены [25]. Началь-

ным этапом этого ответа является распознавание Toll-подобными рецепторами тканевых антигенов, избыток которых возникает в процессе оперативного вмешательства. Избыток тканевых антигенов приводит к развитию неспецифического воспаления, которое даже при сходстве системы HLA донора и реципиента, и тем более при их различии, вызывает активацию адаптивного иммунитета за счет усиления продукции провоспалительных цитокинов и миграции воспалительных клеток в ответ на обширную операционную травму у реципиента и ишемию донорского органа во время трансплантации. Это провоцирует развитие острого отторжения трансплантата и является общей закономерностью [26, 44].

В этом процессе главным образом принимают участие TLR-4 и TLR-2, которые могут связывать как эндогенные (тканевые антигены), так и экзогенные (липополисахариды, пептидогликаны) лиганды, а также TLR-3 – уникальный рецептор, использующий MyD88-независимый сигнальный путь при распознавании mRNA, ассоциированной с некротическими клетками. Связывание вирусного патогена с мембранным Toll-рецептором (TLR-3), приводящее к развитию активации врожденного иммунитета с воспалением, также может вызывать острое или хроническое отторжение трансплантата [24].

Через TLR тимуснезависимыми антигенами напрямую активируется еще одна функция врожденного иммунитета, а именно синтез натуральных антител IgM-класса, вырабатываемых плазмочитами после дифференцировки CD5<sup>+</sup> фракции В-лф., которые вызывают сверхострое отторжение [35].

Основная функция системы Toll-рецепторов связана с распознаванием практически всех типов патогенов и особенностями их связывающих участков. Особенно много TLR представлено на антигенпрезентирующих клетках (АПК), максимально на профессиональных АПК, таких как дендритные клетки, вызывая мощную активацию эффекторных реакций. Особенностью врожденного иммунитета является прямое связывание патогена с мембранным рецепторным комплексом (без посредников типа «антиген–антитело») для непосредственного разрушения патогена и его выведения из организма [41].

Особую важность приобретает изучение роли врожденного иммунитета и экспрессии TLR при трансплантации в условиях целенаправленной супрессии антигенспецифического приобретенного иммунитета, что приводит к снижению противоинфекционной защиты.

Показано, что при развитии тяжелых послеоперационных септических осложнений у трансплантологических больных определение экспрессии TLR-2 и TLR-4 на моноцитах (CD14<sup>+</sup>кл.) выяви-

ло индивидуальный характер экспрессии TOLL-рецепторов, сопряженный с клиническим статусом и продукцией цитокинов, и возможность оценки их экспрессии в условиях антикризисовой терапии. Подтверждена возможность использования определения экспрессии клеточных Toll-рецепторов моноцитов для повышения информативности иммунодиагностики послеоперационных осложнений у трансплантологических больных [21].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт диагностики и лечения инфекционных осложнений при трансплантации жизненно важных органов, обобщенный в монографии «Инфекции в трансплантологии» [11]. Тем не менее актуальность этой проблемы не снижается. Инфекции, вызываемые разными видами патогенов, представляют реальную угрозу для больных, длительно принимающих иммуносупрессивную терапию, что, в свою очередь, требует контроля за состоянием иммунной системы, и в первую очередь врожденного иммунитета [2, 24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) миеломоноцитарных клеток – основных клеток врожденного иммунитета, – обеспечивающие первичное распознавание различных типов патогенов, стали известны в последнее десятилетие. Открытие TLR позволило по-новому взглянуть на всю систему формирования и регуляции защитных реакций. В отличие от других рецепторов клеточные TLR лейкоцитов оказались молекулами, способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия практически с любыми типами микроорганизмов и стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета.

Система TLR включает лиганды TLR; сами рецепторы; молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адапторные белки); эффекторные молекулы, которые вырабатываются в результате активации TLR и опосредуют их дальнейшие эффекты (провоспалительные цитокины, хемокины, интерфероны, костимулирующие молекулы), направленные на уничтожение и элиминацию патогена и стимуляцию начальных этапов развития иммунных реакций в зависимости от типа инфекции.

Отличительными свойствами врожденного иммунитета являются: прямое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически запрограммированных TLR, взаимодействующих с молекулярными структурами возбудителя; одновременная экспрессия нескольких TLR разной специфичности; при врожденном иммунитете возмож-

но увеличение уровня экспрессии TLR на одной клетке в связи с отсутствием иммунологической памяти.

Таким образом, система врожденного иммунитета в отличие от адаптивного иммунитета имеет уникальные механизмы специфического распознавания патогена за счет экспрессии Toll-подобных рецепторов.

Расширение представлений о молекулярных механизмах функционирования врожденного иммунитета, его взаимосвязи с реакциями адаптивного иммунитета необходимо для решения таких ключевых проблем трансплантологии, как формирование иммунологической толерантности к трансплантату и проблеме сохранения адекватного противомикробного потенциала в условиях индуцированной иммуносупрессивной терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алешкин В.А., Воронаева Е.А. и др.* Уровни экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 как критерий оценки эффективности алгоритмов терапии при хламидиозе // Современные представления об иммунокоррекции: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Пенза, 2008. С. 8–10.
2. *Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др.* Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII, № 3, С. 112–120.
3. *Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Байракова А.Л. и др.* Молекулярные механизмы индукции врожденного иммунитета // Вестник РАМН. 2009. № 4. С. 42–49.
4. *Байракова А.Л., Гречишников О.Г., Алешкин В.А. и др.* Уровни экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 как способ оценки формы и прогноза течения урогенитальной хламидийной инфекции у женщин // Биологическая безопасность в современном мире: Материалы науч.-практ. конф. СМУиС. Оболенск, 2009. С. 98–100.
5. *Варивода А.С., Николаева М.А., Хорева М.В. и др.* Экспрессия и функциональная активность TLR2 и TLR4 у больных общей вариабельной иммунологической недостаточностью // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (11), № 2–3. С. 274.
6. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Лавров В.Ф. и др.* Механизмы врожденного иммунитета к вирусу герпеса простого // Аллергология и иммунология. 2006. № 3. С. 460–465.
7. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др.* Экспрессия генов Toll-подобного рецептора-2 и  $\beta$ -дефензина-1 человека при урогенитальной инфекции беременных // РАЖ. 2007. № 3. С. 261–262.
8. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др.* Оценка уровней цитокинов у беременных женщин с вирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 2. С. 11–13.
9. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Макаров О.В. и др.* Новые механизмы TLR-опосредованной активации врожденного иммунитета в патологии беременности инфекционного генеза // Сборник тезисов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины». 2008. С. 30.
10. *Ганковская О.А., Зверев В.В., Лавров В.Ф. и др.* Изменение уровня экспрессии сигнальных рецепторов врожденного иммунитета при инфекции, вызванной *Candida albicans in vitro* и *in vivo* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. № 3. С. 60–64.
11. *Инфекции в медицине / Под ред. С.В. Готье.* М.–Тверь: Триада, 2010. 382 с.
12. *Караулов А.В., Афанасьев М.С., Байракова А.Л. и др.* Прогностическая значимость экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 при урогенитальном хламидиозе у женщин // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2. № 2–3. С. 178.
13. *Ковальчук Л.В., Макаров О.В., Бахарева И.В. и др.* Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета (TOLL-подобные рецепторы) при урогенитальной инфекции у беременных // Сборник тезисов докладов V конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии». Оренбург, 2006. С. 47.
14. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С.* Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии // ЖМЭИ. 2005. № 4. С. 96–104.
15. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др.* Влияние лигандов Toll-подобных рецепторов (TLR) на выработку *in vitro* провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых людей и больных общей вариабельной иммунологической недостаточностью // ЖМЭИ. 2007. № 1. С. 38–42.
16. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др.* Анализ поверхностной экспрессии и TLR2 TLR4 на моноцитах периферической крови больных первичными иммунодефицитами // Сборник материалов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2008. С. 161.
17. *Лавров В.Ф., Ганковская О.А., Кривцов Г.Г. и др.* Перспективная модель для тестирования функций Toll-подобных рецепторов *in vitro* // Физиология и патология иммунной системы. 2009. Т. 13. № 12. С. 3–6.
18. *Лебедев К.А., Полякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение) М., 2003. 442 с.
19. *Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Роит А.* Иммунология. М. 2007. 556 с.
20. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. 2005. Т. 26 (6). С. 368–376.
21. *Сускова В.С., Сусков С.И., Ермакова Л.П.* Изучение экспрессии клеточных Toll-рецепторов у кардиохирургических и трансплантологических больных при



- прогнозировании послеоперационных осложнений // Мед. иммунология. 2011. Т. 13, № 3–4. С. 199.
22. Хорева М.В., Ковальчук Л.В., Варивода А.С. и др. Опосредованные через Toll-подобные рецепторы выработка цитокинов и экспрессия поверхностных маркеров лейкоцитами человека // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7. № 2. С. 199–206.
23. Andrade C.F., Waddell T.K., Keshavjee S., Liu M. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors // Am. J. Transplant. 2005 May. Vol. 5 (5). P. 969–975.
24. Bowie A.G. Translational mini-review series on Toll-like receptors: Recent advances in understanding the role of Toll-like receptors in anti-viral immunity // Clin. Exp. Immunol. 2007 February. Vol. 147 (2). P. 217–226.
25. Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus // Transplantation. 2007 Aug 27. Vol. 84 (4). P. 511–516.
26. Evankovich J., Billiar T., Tsung A. Toll-like receptors in hepatic ischemia/reperfusion and transplantation, hindawi publishing corporation gastroenterology research and practice. Vol. 2010, 8 pages.
27. Gay N., Keith F. Drosophila Toll and IL-1 receptor // Nature. 1991. Vol. 351. P. 355–356.
28. Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 111 (10). P. 1571–1578.
29. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch A. et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1–10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // J. Immunol. 2002. Vol. 168. P. 4531–4537.
30. Janeway C. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989. Vol. 54. P. 1–13
31. Janssens S., Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition // Clin. Microbiol. Rev. 2003. Vol. 16. P. 637–646.
32. Kawai T., Akira S. Toll-like Receptor and RIG-1-like Receptor Signaling // Annals of the New York Academy of Sciences. 2008. Vol. 1143, Issue The Year in Immunology. P. 1–20.
33. LaRosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A. The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance // J. Immunology. 2007. Vol. 178. P. 7503–7509.
34. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffman J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults // Cell. 1996. Vol. 86. P. 973.
35. Lombardo E. Toll-like receptor signaling: Involvement in graft transplantation // Immunología. Vol. 27. № 2. Abril-Junio 2008. P. 69–77.
36. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate Immunity: The Virtues on Monoclonal system of Recognition // Cell. 1987. Vol. 91. P. 295–298.
37. Muzio M., Polentarutti N., Bosisio D. et al. Toll-like receptor family and signaling pathways // Biochem. Soc. Trans. 2000. Vol. 28. P. 563–566.
38. Pulendran B., Kumar P., Cutler C. et al. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses *in vivo* // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 5067–5076.
39. Rock F. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 588–583.
40. Sang-Oh Lee, Robert A. Brown et al. Abdel-Massih, Raymond R. Razonable Toll-like receptor 2 polymorphism and gram-positive bacterial infections after liver transplantation, Article first published online: 22 AUG 2011.
41. Sprenger S., Javorovic M., Burdek M. et al. Generation of Th1 Polarizing Dendritic Cells Using the TLR-7/8 Agonist Clo75 // J. Immunology. 2010. Vol. 185. P. 736–747.
42. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // Intern. Immun. 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
43. Uematsu S., Akira S. Toll Like Receptors and Innate Immunity // J. Mol. Med. 2006. Vol. 84. P. 712–725.
44. Yang-Hwan Hwang, Han Ro, Inho Choi et al. Impact of Polymorphisms of TLR4/CD14 and TLR3 on Acute Rejection in Kidney Transplantation // Transplantation, 2009. Vol. 88, № 5. P. 699–705.
45. Zarembek K., Godowski P. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines // J. Immunol. 2002. Vol. 168. P. 554–561.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ АНАТОЛИЯ МИХАЙЛОВИЧА ГРАНОВА

Анатолий Михайлович Гранов родился 21 апреля 1932 года на Украине, в г. Донецке. После окончания Донецкого медицинского института с 1956 г. работал врачом-хирургом в клинической больнице, с 1962 г. заведовал хирургическим отделением Донецкой областной клинической больницы. В 1963 г. защитил кандидатскую диссертацию по теме «Повторные оперативные вмешательства на желчных путях», а в 1970 г. – докторскую диссертацию на тему «Обоснование к внутривенному введению масляного рентгеноконтрастного вещества при портогепатографии». В 1965–1966 гг. работал в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, а затем в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова, про-

фессором кафедры общей хирургии. Во время работы на кафедре организовал и практически реализовал программу трансплантации почек. С 1977-го по 1980 г. заведовал кафедрой госпитальной хирургии Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова.

Вся дальнейшая деятельность А.М. Гранова связана с Центральным научно-исследовательским рентгено-радиологическим институтом (ЦНИРРИ, г. Санкт-Петербург, в настоящее время это Российский научный центр радиологии и хирургических технологий – РНЦРХТ). В 1980 г. по инициативе ученого на базе института было организовано первое в России стационарное отделение рентгеноэндоваскулярной хирургии, где активно разрабатывались проблемы рентгено-эндоваскулярных чрескатетерных и открытых сосудистых вмешательств при осложненных формах цирроза печени. В дальнейшем приоритетным направлением научной деятельности А.М. Гранова стала проблема лечения очаговых, прежде всего злокачественных, поражений печени. Под его руководством был разработан ряд новых технологий рентгеноэндоваскулярных вмешательств, в том числе способ комбинированной химиоэмболизации печеночной артерии и воротной вены и комбинированного хирургического лечения новообразований печени, сочетающий хирургическую резекцию и эндоваскулярные вмешательства. В этот же период успешно создавались новые эффективные технологии интервенционной радиологии в онкоурологии и онкогинекологии, большая часть их защищена патентами, в том числе США.

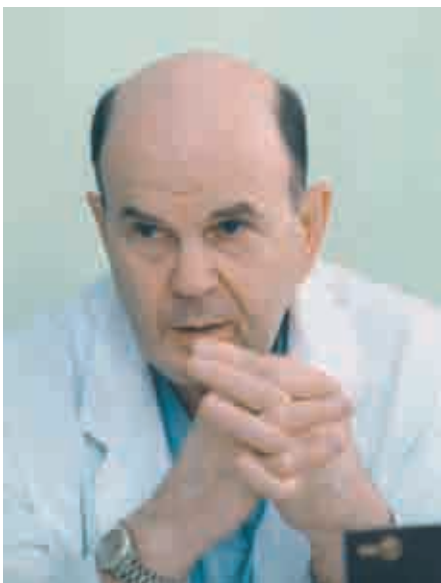
В 1993 г. Анатолий Михайлович Гранов возглавил ЦНИРРИ. В 2000 г. А.М. Гранова избирают членом-корреспондентом РАМН, а в 2002 г. – действительным членом РАМН по специальности «рентгено-радиология». За многолетнюю деятельность ученым опубликовано более 400 печатных работ, 8 монографий, 44 патента на изобретения.

В 1993 г. за большой научный вклад в развитие рентгеноэндоваскулярной хирургии в гепатологии А.М. Гранов удостоен Государственной премии России и одновременно награжден Почетной медалью им. Н.И. Пирогова, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001); орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2002); международной премией «За веру и верность», учрежденной фондом Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного, с вручением серебряного знака на муаровой ленте (2003). Ученым советом ОНЦ им. Н.Н. Блохина Анатолий Михайлович награжден золотой медалью Н.Н. Блохина «За развитие отечественной онкологической науки» (2003).

В 2006 г. А.М. Гранов с коллективом авторов был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение отечественного комплекса аппаратуры и технологий производства радиофармпрепаратов, меченных ультракороткоживущими радионуклидами, для диагностических центров позитронно-эмиссионной томографии. В 2007 г. удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку, создание и внедрение методов трансплантации печени как нового направления в российском здравоохранении, орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени. С 2011 г. почетный гражданин Санкт-Петербурга.

Академик А.М. Гранов возглавил программу по трансплантации печени в Северо-Западном регионе. На базе ЦНИРРИ к настоящему времени выполнено более 100 ортотопических трансплантаций печени.

Редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» во главе с главным редактором академиком С.В. Готье поздравляет Анатолия Михайловича Гранова с юбилеем и желает ему здоровья, оптимизма и успехов в профессиональной деятельности.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ВЛАДИМИРА АЛЕКСЕЕВИЧА ПОРХАНОВА

В апреле 2012 года отметил свой юбилей Владимир Алексеевич Порханов – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный врач Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского (Краснодарский край).

Владимир Алексеевич – целеустремленный, обладающий высокими организаторскими способностями руководитель крупнейшей в Южном федеральном округе многопрофильной больницы. Благодаря внедрению В.А. Порхановым современных методов диагностики и лечения существенно улучшились показатели деятельности возглавляемого им учреждения; возросло количество пролеченных пациентов, увеличилась хирургическая активность и количество операций, уменьшилось среднее количество дней пребывания пациентов

в больнице, что позволило эффективнее использовать коечный фонд. В кардиохирургических отделениях краевой клинической больницы за последние пять лет выполнено более 12 500 операций на сердце, уменьшилась летальность от сердечных заболеваний среди населения края.

Владимир Алексеевич явился инициатором и участником создания в 2009 году трансплантологической службы в Краснодарском крае. За два последних года выполнено 68 трансплантаций сердца, 35 – печени, 108 – почек, одна – поджелудочной железы и три трансплантации легких. По уровню трансплантационной активности Краснодарский край вышел в лидеры среди регионов России.

Развитие В.А. Порхановым высокотехнологичной медицинской помощи позволило впервые в Краснодарском крае основать сосудистое отделение вертебрологии, повысить количество операций с применением новейших медицинских технологий. Используя современные методики, В.А. Порханов совершенствует торакальную и онкологическую службы, увеличивая количество выполняемых операций на легких и число оперированных онкологических больных. Владимир Алексеевич – практикующий торакальный хирург, за последние три года он провел более 1000 сложных операций на легких при онкологических заболеваниях и другой патологии.

Научные разработки и практические достижения В.А. Порханова нашли отражение в 230 опубликованных работах, 6 монографиях, открытии и изобретении, которые используются в практическом здравоохранении. Под научным руководством В.А. Порханова как заведующего кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии Кубанского государственного медицинского университета защищены одна докторская и 10 кандидатских диссертаций, готовятся к защите 4 докторские и 2 кандидатские диссертации.

Владимир Алексеевич является членом диссертационного совета Кубанского государственного медицинского университета по хирургическим специальностям, общественной палаты Российской Федерации.

В 2000 году Владимир Алексеевич удостоен правительственной награды – ордена Почета Российской Федерации.

В декабре 2012 года В.А. Порханов избран член-корреспондентом РАМН.

Профессор В.А. Порханов активно участвует в разработке ряда новых технологий, его деятельность отмечена первой национальной премией в области медицины – «Призвание».

В.А. Порханов ведет активную общественную деятельность, являясь членом европейских научных обществ, проблемной комиссии «Торакальная хирургия» Российской академии медицинских наук.

Коллектив редакции журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» и главный редактор академик С.В. Готьё поздравляют Владимира Алексеевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия, оптимизма и сил для дальнейшего покорения профессиональных вершин в хирургии и воспитании учеников и, как сегодня, стоять на страже здоровья россиян.



## **ПОЗДРАВЛЯЕМ ВИКТОРИЮ СЕРГЕЕВНУ СУСКОВУ**

В июне 2012 года очередной юбилей отмечает известный ученый-иммунолог и высококвалифицированный специалист, доктор медицинских наук, профессор Сускова Виктория Сергеевна. В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Виктория Сергеевна работает более 40 лет, практически со дня его основания.

Вся научная деятельность Виктории Сергеевны связана с развитием трансплантологии. В 70-е годы проблемы диагностики отторжения пересаженных органов и подавления иммунных реакций против чужеродных антигенов требовали незамедлительного решения, что явилось стимулом для формирования современной клеточной иммунологии и создания новых классов лекарственных средств – иммуносупрессантов, среди которых первыми стали применяться противоопухолевые препараты.

Приобретенный ранее опыт позволил В.С. Сусковой и сотрудникам лаборатории иммуносупрессии в 70–80-е годы развить научно-прикладные исследования в содружестве с другими профильными институтами по разработке новых иммуносупрессантов разных классов. Было проведено изучение их фармакокинетики и апробации в эксперименте и клинике, вплоть до создания отечественного циклоспорина, с оформлением авторских свидетельств, патентов и кандидатских диссертаций.

В 1989 году Виктория Сергеевна защитила докторскую диссертацию, посвященную оптимизации иммуносупрессии при аллотрансплантации, а в 1992 году ей присвоено звание профессора и высшая категория врача-иммунолога.

В последующие годы основным направлением научных исследований руководимого ею коллектива явилось изучение иммунологических проблем трансплантологии, связанных с состоянием иммунной системы при воздействии таких факторов, как иммуносупрессивная терапия, искусственное и вспомогательное кровообращение, развитие послеоперационных септических осложнений и органных дисфункций.

Выполнение этих задач, включающих расширение спектра иммунологического контроля и коррекции иммунных нарушений, стало возможным при поддержке академика В.И. Шумакова, в результате репрофилирования лаборатории иммуносупрессии в лабораторию иммунодиагностики и иммунокоррекции. Руководителем лаборатории назначили В.С. Сускову. Под ее руководством в процессе фундаментальных и научно-прикладных исследований была подтверждена ключевая роль межклеточных медиаторов – цитокинов иммунной системы в развитии инфекционно-воспалительных осложнений и органных дисфункций у кардиохирургических и трансплантологических больных, что явилось фундаментальной основой для разработки и внедрения в практику новых алгоритмов иммунологического мониторинга. Была обоснована необходимость оценки состояния иммунной системы при трансплантации жизненно важных органов не только в ранние, но и поздние (через год и более) сроки после операции на фоне иммуносупрессивной терапии. Сформулирована концепция необходимости фармакологической коррекции иммунных нарушений как терапии сопровождения при операциях на сердце в условиях искусственного и вспомогательного кровообращения, позволяющая восстанавливать иммунный дисбаланс и снижать тяжесть послеоперационных осложнений.

Результаты этих исследований внесли существенный вклад в разработку фундаментальных и прикладных аспектов трансплантологии и искусственных органов, диагностики иммунных дисфункций и их коррекции с использованием отечественных иммуномодуляторов, а также внутривенного иммуноглобулина G – габриглобина, клиническая апробация и внедрение в практику которого проводились с участием коллектива лаборатории иммунодиагностики и иммунокоррекции под руководством В.С. Сусковой.

Является перспективной и совместная работа лаборатории иммунодиагностики и иммунокоррекции с клиническими отделениями Центра по разработке, апробации и внедрению новых методов прогноза и профилактики осложнений в трансплантологии и кардиохирургии.

Виктория Сергеевна – автор более 280 научных работ, 12 авторских свидетельств и патентов на изобретения, глав в четырех монографиях. Под ее руководством обучались клинические ординаторы и аспиранты по специальности «клиническая аллергология и иммунология», защищены 15 кандидатских диссертаций. В.С. Сускова является членом диссертационного совета при Центре трансплантологии. Ответственность, инициативность, трудолюбие, доброжелательность и отзывчивость в общении с больными и коллегами – вот только некоторые качества Виктории Сергеевны.

Сотрудники, ученики, коллектив Центра трансплантологии, редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» и главный редактор академик РАМН, профессор С.В. Готье поздравляют Викторию Сергеевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья, больших успехов и долгих лет жизни!



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ГУРАМА ГЕРМАНОВИЧА АХАЛАДЗЕ

30 марта 2012 г. исполнилось 60 лет профессору Гураму Германовичу Ахаладзе – талантливому хирургу, одному из ведущих специалистов в области хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы.

Гурам Германович Ахаладзе закончил лечебный факультет Тбилисского государственного медицинского института в 1975 г. Проработав 2 года в районной больнице, прошел клиническую ординатуру в отделении хирургии печени и желчных путей РНЦХ им. Б.В. Петровского, во время которой выполнил и защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Повторные операции при неудовлетворительных результатах холедоходуоденостомии». С 1983-го по 1993 г. работал в должности ассистента, доцента и профессора кафедры хирургических болезней Тбилисского государственного медицинского университета. С 1986-го по 1989 г. прошел докторантуру в отделе хирургии печени ММА им. И.М. Сеченова под руководством профессора Э.И. Гальперина и в 1994 г. защитил докторскую диссертацию, посвященную вопросам патофизиологии и лечения гнойного холангита. Далее работал последовательно в должности старшего, ведущего, а затем главного научного сотрудника отдела хирургии печени ММА им. И.М. Сеченова. С 2003-го по 2007 г. Г.Г. Ахаладзе – профессор кафедры факультетской хирургии, а с 2007 г. по настоящее время – профессор кафедры хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Гурам Германович – высококвалифицированный хирург, выполняющий сложные операции на печени, желчных протоках и поджелудочной железе, эксперт по лечению гнойных заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Гурам Германович внес большой вклад в развитие представлений о патогенезе и лечении гнойного холангита, абсцессов печени и билиарного сепсиса.

Автор более 120 научных публикаций, среди которых авторские свидетельства и главы в фундаментальных руководствах: «50 лекций по хирургии», «80 лекций по хирургии» и «Руководство по хирургии желчных путей», «Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии».

Под руководством Г.Г. Ахаладзе выполнены 4 кандидатские диссертации, посвященные разработке методов хирургического лечения непаразитарных кист печени, хронического панкреатита, абсцессов печени и механической желтухи.

В течение нескольких лет Г.Г. Ахаладзе был членом редакционного совета журнала «Hepato-Gastroenterology». Многие годы является членом редколлегии журнала «Анналы хирургической гепатологии», а недавно избран почетным членом Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ.

Редакция журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», главный редактор академик С.В. Готье поздравляют Гурама Германовича с юбилеем, желают ему здоровья и долгих лет активной хирургической деятельности.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ НИНУ АНДРЕЕВНУ ОНИЩЕНКО

20 июня 2012 года отмечает юбилей одна из ведущих сотрудниц ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ Нина Андреевна Онищенко.

В нашем Центре Нина Андреевна работает с апреля 1974 года в должности заведующей лабораторией консервации, которая была затем переименована в лабораторию биоперфузии и консервирующих составов, а с 2002 года – в лабораторию биотехнологии стволовых клеток.

Нина Андреевна является высококвалифицированным специалистом-патолофизиологом, основоположником физиологического направления в отечественной трансплантологии. С ее именем связано становление и развитие в нашей стране таких важных областей трансплантологии, как консервация органов и тканей, пептидотерапия и клеточные технологии в трансплантологии.

Работы Нины Андреевны Онищенко посвящены проблемам регуляции жизнедеятельности органов, тканей и клеток в изолированном состоянии и после трансплантации их в организм. С 2000 года Нина Андреевна возглавила в Центре работы по изучению биологических свойств стволовых и прогениторных клеток костного мозга, а также по применению их в клинической медицине для коррекции органных дисфункций необратимо поврежденных органов.

Нина Андреевна – автор свыше 250 печатных работ, из них 5 монографий, 6 глав в руководствах и книгах; автор 40 патентов и авторских свидетельств на изобретения.

Н.А. Онищенко является основателем научной школы, под ее руководством выполнено более 30 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Ученики Нины Андреевны Онищенко сегодня работают в ведущих отечественных и зарубежных научных и клинических лабораториях. Среди специалистов она является признанным авторитетом в вопросах патофизиологических аспектов трансплантологии, консервации органов и тканей, клеточных технологий.

Заслуги профессора Н.А. Онищенко отмечены премией Правительства РФ в области науки и техники «За создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма» (1998 год), медалями Ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-й (1999 год) и 1-й (2011 год) степени. Нине Андреевне присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ».

Нину Андреевну отличают высокий профессионализм, развитая научная интуиция, трудолюбие, чувство долга, порядочность, отзывчивость. Она ведет большую общественную работу, являясь членом ученого и диссертационного советов Центра трансплантологии, а также членом редколлегии журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов».

Весь коллектив нашего Центра, ученики, редколлегия журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» и главный редактор академик РАМН, профессор С.В. Готье сердечно поздравляют Нину Андреевну с юбилеем и желают ей крепкого здоровья и творческих успехов.



## ПОЗДРАВЛЯЕМ ЕКАТЕРИНУ ВАСИЛЬЕВНУ ЯНОВСКУЮ

27 апреля 2012 года отметила круглую дату своего дня рождения заведующая редакцией журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Екатерина Васильевна Яновская.

В 1974 году Екатерина Васильевна окончила институт иностранных языков имени Мориса Тореза. Работала в Радиокomitee СССР, во французской редакции издательства «Прогресс».

В 1994 году Екатерина Васильевна наладила выпуск и в течение нескольких лет заведовала редакцией журнала «Materia Medica», затем руководила редакцией журнала «Анналы хирургической гепатологии».

С 2008 года Е.В. Яновская взяла на себя труд по руководству редакцией журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов». Именно в этот период обновился состав редколлегии, изменился стиль ее работы, дизайн журнала, и «Вестник» стал по-настоящему современным, рецензируемым, высокорейтинговым научно-практическим изданием. В значительной степени именно благодаря деловым и личным качествам Екатерины Васильевны удалось наладить и поддерживать все эти годы регулярный выпуск журнала, обеспечивать эффективное взаимодействие издательства, редколлегии и авторов.

Необыкновенная доброта, мягкость и интеллигентность в общении с людьми в сочетании с высокой ответственностью и требовательностью к себе и окружающим в деловых вопросах позволили Екатерине Васильевне создать атмосферу психологического комфорта и спокойной деловитости. Благодаря эффективной работе редакции увидел свет целый ряд фундаментальных изданий. «Очерки клинической трансплантологии», «Инфекции в трансплантологии», «Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов», «Трансплантология: итоги и перспективы», выпуски 2009 и 2010 гг., – вот неполный перечень книг, прошедших через ее руки в последние годы.

Екатерина Васильевна – талантливая, одаренная личность. Она обладает писательским даром. Это известно всем, кому посчастливилось стать читателем серии книг, вышедших из-под пера Екатерины Васильевны и посвященных истории ее семьи и друзьям.

Коллектив редколлегии журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов» сердечно поздравляет Екатерину Васильевну с юбилеем, желает ей крепкого здоровья, радости, оптимизма и долгих лет активной жизни.



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

## ОТДЕЛ ПОДГОТОВКИ НАУЧНЫХ И МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Лицензия ААА № 002365

Регистрационный № 2258 от 08.12.2011 г.

Россия, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, тел./факс +7 (499) 193 87 62

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

На базе института проводится стажировка и повышение квалификации (очное обучение – от 1 до 2 месяцев) по направлениям деятельности института: трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация сердца, трансплантация поджелудочной железы, хирургия сердца, электрокардиостимуляция, перфузиология, реанимация и интенсивная терапия, гемодиализ, рентгенохирургия, функциональная диагностика, экспресс-диагностика, клиническая лабораторная диагностика, трансплантационная иммунология, донорство и консервация органов, реабилитация, диспансеризация больных после пересадки органов и др.

Обучение проводится по следующим темам:

1. Клиническая трансплантация почки.
2. Клиническая трансплантация печени.
3. Клиническая трансплантация сердца.
4. Донорство в клинической трансплантологии.
5. Гемодиализ в нефрологии.
6. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессия.
7. Основы и техника экстракорпорального кровообращения.
8. Сердечно-сосудистая хирургия.
9. Основы трансплантологии и искусственных органов.
10. Нефрологические аспекты трансплантации почки.

11. Трансплантация печени у детей.
12. Лучевая диагностика и лучевая терапия.
13. Патологическая анатомия у больных после аллотрансплантации органов и имплантации искусственных органов.
14. Реконструктивная хирургия сердца и магистральных сосудов.
15. Анестезиологические пособия и интенсивная терапия при трансплантации жизненно важных органов.

Продолжительность циклов – 144 часа.

После окончания циклов выдается 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, отдел подготовки научных и медицинских кадров, руководитель отдела Великий Дмитрий Алексеевич:

e-mail: dim\_vel@mail.ru;

тел. +7 910 435 27 01

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

**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	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 <small>(индекс издания)</small>
			<small>КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ</small>
<b>на 2012 год по месяцам</b>			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда			
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>	
Кому			
<small>(фамилия, инициалы)</small>			
-----			
Ф. СП-1	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b> на журнал 80248 <small>(индекс издания)</small>
	<small>пв</small>	<small>место</small>	<small>ли- тер</small>
Стоимость		руб.	
подписки		коп.	
пере- адресовки		руб. коп.	
<b>на 2012 год по месяцам</b>			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда			
<small>(почтовый индекс)</small>		<small>(адрес)</small>	
Кому			
<small>(фамилия, инициалы)</small>			

# НАЗНАЧЬТЕ СЕРТИКАН® СЕГОДНЯ

## ОБЕСПЕЧЬТЕ УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЗАВТРА



Раннее назначение Сертикана позволяет значительно уменьшить дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН) без снижения эффективности терапии и улучшить отдаленные результаты трансплантации<sup>1</sup>

- Низкая частота тяжелых острых реакций отторжения трансплантата, подтвержденных при биопсии, в течение 12 месяцев терапии на фоне снижения дозы ИКН на 60%<sup>1</sup>
- Улучшение функции почек уже на 3-й день и в течение 12 месяцев терапии<sup>1</sup>
- Дополнительные преимущества: антипролиферативный и противовирусный эффект<sup>1,2</sup>

## СЕРТИКАН®/CERTICAN®

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

#### Лекарственная форма

Эверолимус. Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг, 1 мг; таблетки диспергируемые 0,1 мг, 0,25 мг.

#### Показания

Профилактика отторжения трансплантата у взрослых реципиентов почки и сердца с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами.

#### Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,5 мг/сут в два приема (0,75 мг 2 раза в сутки). Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени; у этих пациентов может потребоваться снижение дозы препарата.

Рекомендуется терапевтический мониторинг концентрации Сертикана в цельной крови.

Опыт применения эверолимуса у детей ограничен.

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу или другим компонентам препарата.

Редкие наследственные нарушения, связанные с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Возраст до 18 лет.

#### Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении индукционной терапии тимоглобулином (кроличий анти-тимоцитарный глобулин) и схемы иммуносупрессии, включающей Сертикан, циклоспорин и глюкокортикостероиды. У пациентов, получающих терапию препаратом Сертикан®, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Гипериммунная предрасположенность к развитию инфекций (бактериальной, грибковой, вирусной, протозойной), в том числе ВК вирус-ассоциированной нефропатии, приводящей к отторжению трансплантата почки, и потенциально фатальной JC вирус-ассоциированной прогрессирующей лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Пациентов, получающих Сертикан®, следует мониторировать с целью выявления гиперлипидемии. Применение препарата совместно с ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием ангионевротического отека. У de-novo реципиентов почки возможно развитие протеинурии. Увеличение степени выраженности протеинурии может наблюдаться при полной отмене ингибитора кальциневрина (ИКН) на фоне терапии Сертиканом® у пациентов, получающих поддерживающую терапию и уже имеющих умеренную протеинурию. Требуется снижение дозы циклоспорина при совместном использовании с эверолимусом для того, чтобы избежать развития дисфункции почек. Рекомендуется регулярный мониторинг концентрации препаратов (эверолимуса и циклоспорина) в сыворотке крови, функции почек и протеинурии. Не рекомендуется совместное применение препарата Сертикан® с сильными ингибиторами и индукторами CYP3A4, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. В течение первых 30 дней после трансплантации отмечено увеличение риска развития тромбоза почечной артерии или вены, приводящего к отторжению трансплантата. Сертикан®, как и другие ингибиторы mTOR, может ухудшать процесс заживления ран, приводить к возникновению пост-трансплантационных осложнений, особенно при наличии у пациента избыточной массы тела. Совместное назначение препарата Сертикан® и ингибиторов кальциневрина (ИКН) может повышать риск возникновения ИКН-индуцированного гемолитического уремического синдрома, тромбоцитопенической пурпуры, тромбоцитарной микроангиопатии. При развитии интерстициальной болезни легких на фоне применения препарата следует уменьшить дозу (вплоть до отмены терапии). На фоне применения препарата Сертикан® повышается риск возникновения впервые диагностированного сахарного диабета, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови. Имеются данные о возникновении обратной азооспермии и олигоспермии у пациентов, получающих лечение ингибиторами mTOR. Длительная терапия препаратом Сертикан® связана с риском развития мужского бесплодия.

Сертикан® не следует применять у пациентов с редкими наследственными нарушениями, связанными с непереносимостью галактозы, тяжелой лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции.

Не следует применять Сертикан® у беременных женщин за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. При применении препарата Сертикан® следует отказаться от кормления грудью.

#### Взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при совместном применении эверолимуса с рифампицином, рифабутином или кетоназолом, интраконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином или ритонавиром и при необходимости снижать дозу препарата.

Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата со Зверобоем продрявленным, эритромицином, флюконазолом, фенитоином, карбамезепином, фенобарбиталом, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами протеаз и препаратами для лечения ВИЧ. Следует избегать использования живых вакцин, грейпфрутового сока и грейпфрута.

#### Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении препарата Сертикан® в комбинации с циклоспорином в форме микроэмульсии и глюкокортикостероидами были лейкопения, гиперлипидемия и гиперхолестеринемия, перикардиальный или плевральный выпоты.

Часто отмечались: вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, пневмония, сепсис, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромбоцитопеническая пурпура/гемолитикоуремический синдром, гипертриглицеридемия, впервые выявленный сахарный диабет, лимфоцелла, венозная тромбоземия, тромбоз трансплантата, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, боль, отеки, медленное заживление ран, гипертония, ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны, панкреатит, протеинурия, эректильная дисфункция.

Иногда наблюдались: раневые инфекции, гемолиз, панцитопения, гипогонадизм у мужчин, интерстициальная болезнь легких, гепатит, печеночные нарушения, желтуха, нарушения показателей печеночной функции, сыпь, миалгия, некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Очень редко: альвеолярный протеиноз, лейкоцитокластический васкулит.

#### Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Новартис Фарма AG, произведено Новартис Фарма Штейн AG, Швейцария

Сертикан таблетки: № ЛС-002282 от 29-07-2011. Сертикан диспергируемые таблетки: № ЛС-002281 от 07-02-2012.

**Литература.** 1. Tedesco-Silva H, et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. American Journal of Transplantation 2010; 10, 1401-1413. 2. Kauffman MH, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 2005;80:883-889.

# ВАЛЬЦИТ 200 ДНЕЙ

## РАСКРОЙ ВЕСЬ ПОТЕНЦИАЛ<sup>1</sup>



**Сокращает риск<sup>2</sup> смертности от ЦМВ на 74%**  
**общей смертности на 37%**

Регистрационный номер: П N015446/01 Торговое название препарата: Вальцит® Международное непатентованное название: Валганцикловир Показания: лечение ЦМВ ретиinitа у больных СПИДом. Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации органов у пациентов из группы риска. Противопоказания: повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Дети до 12 лет. С осторожностью: пожилой возраст (безопасность и эффективность препарата не установлены). Стандартный режим дозирования: больным, перенесшим трансплантацию почки, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таблетки по 450 мг) 1 раз в сутки и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода. Нежелательные явления: наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата у пациентов после трансплантации солидных органов были: лейкопения, диарея, тошнота, нейтропения. Перед назначением следует ознакомиться с полной инструкцией по применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вальцит® 2. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2)

**Вальцит®**  
валганцикловир

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru

